

Vaccination des personnes immunodéprimées ou aspléniques

Recommandations

Rapport

Ce rapport actualisé a été adopté par la Commission spécialisée Maladies transmissibles le 7 novembre 2014 après avis du Comité technique des vaccinations.

SOMMAIRE

SAISINE	7
GROUPE DE TRAVAIL	9
INTRODUCTION	10
RECOMMANDATIONS VACCINALES CHEZ LES PERSONNES IMMUNODÉPRIMÉES OU ASPLÉNIQUES – GÉNÉRALITÉS	11
CHAPITRE 1 - VACCINATIONS DES PERSONNES VIVANT AVEC LE VIH	13
Principes généraux	13
1 - VACCINS VIVANTS ATTÉNUÉS	14
1.1 - Vaccination contre la tuberculose	14
1.2 - Vaccination contre la rougeole, la rubéole et les oreillons	14
1.3 - Vaccination contre la varicelle et le zona	14
1.4 - Vaccination contre les infections à rotavirus	15
1.5 - Vaccination contre la grippe saisonnière par un vaccin vivant atténué	16
1.6 - Vaccination contre la fièvre jaune	16
2 - VACCINS INACTIVES ET SOUS-UNITAIRES	16
2.1 - Vaccination contre la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite et la coqueluche	16
2.2 - Vaccination contre les infections invasives à <i>Haemophilus influenzae</i> de type b	16
2.3 - Vaccination contre l'hépatite B	17
2.4 - Vaccination contre les infections invasives à méningocoque (IIM)	17
2.5 - Vaccination contre les infections invasives à pneumocoque	18
2.6 - Vaccination contre les infections à papillomavirus	20
2.7 - Vaccination contre la grippe saisonnière par un vaccin inactivé	20
2.8 - Vaccination contre l'hépatite A	21
Références	26
CHAPITRE 2 - VACCINATION POUR LES PATIENTS TRANSPLANTÉS D'ORGANE SOLIDE	31
Principes généraux	32
1 - LES VACCINS VIVANTS ATTÉNUÉS	32
1.1 - Vaccination contre la tuberculose	32
1.2 - Vaccination contre la rougeole, la rubéole et les oreillons	32
1.3 - Vaccination contre la varicelle	33
1.4 - Vaccination contre la grippe saisonnière avec le vaccin vivant	34
1.5 - Vaccination contre les infections à rotavirus	34
1.6 - Vaccination contre la fièvre jaune	34

2 - LES VACCINS INACTIVÉS ET SOUS-UNITAIRES	35
2.1 - Vaccination contre la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite et la coqueluche	35
2.2 - Vaccination contre les infections invasives à <i>Haemophilus influenzae</i> de type b	35
2.3 - Vaccination contre les infections à pneumocoque	35
2.4 - Vaccination contre la grippe saisonnière avec le vaccin inactivé	36
2.5 - Vaccination contre l'hépatite B	37
2.6 - Vaccination contre l'hépatite A	38
2.7 - Vaccination contre les infections à papillomavirus humain (HPV)	39
2.8 - Vaccination contre les infections invasives à méningocoque	39
Références	44
CHAPITRE 3 - VACCINATIONS ET PATIENTS GREFFÉS DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOIÉTIQUES	47
Principes généraux	48
1 - VACCINS INACTIVÉS ET SOUS-UNITAIRES	48
1.1 - Vaccination contre les infections invasives à pneumocoque	48
1.2 - Vaccination contre les infections à <i>Haemophilus influenzae</i> de type b	49
1.3 - Vaccin contre la grippe saisonnière avec le vaccin inactivé	49
1.4 - Vaccin contre les infections invasives à méningocoques	50
1.5 - Vaccination contre le tétanos et la diphtérie	50
1.6 - Vaccination contre la poliomyélite	51
1.7 - Vaccination contre la coqueluche	51
1.8 - Vaccination contre l'hépatite B	51
1.9 - Vaccination contre les infections à papillomavirus humains	51
2 - VACCINS VIVANTS ATTÉNUÉS	52
2.1 - Vaccination contre la rougeole, la rubéole et les oreillons	52
2.2 - Vaccination contre la varicelle	52
2.3 - Vaccination contre la grippe saisonnière avec le vaccin vivant	52
2.4 - Vaccination contre la fièvre jaune	52
2.5 - Vaccination contre les infections à rotavirus	53
2.6 - Vaccination contre la tuberculose	53
Références	56
CHAPITRE 4 - VACCINATION ET CHIMIOTHERAPIE POUR TUMEUR SOLIDE OU HEMOPATHIE MALIGNÉ	59
Principes généraux	61
1 - VACCINS VIVANTS ATTÉNUÉS	61
1.1 - Vaccination contre la tuberculose	61
1.2 - Vaccination contre la rougeole, la rubéole et les oreillons	61
1.3 - Vaccination contre la varicelle et le zona	62

1.4 - Vaccination contre les infections à rotavirus	62
1.5 - Vaccination contre la grippe saisonnière par le vaccin vivant	62
1.6 - Vaccination contre la fièvre jaune	62
2 - VACCINS INACTIVÉS ET SOUS-UNITAIRES	63
2.1 - Vaccination contre la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite et la coqueluche	63
2.2 - Vaccination contre les infections à <i>Haemophilus influenzae</i> de type b (Hib)	63
2.3 - Vaccinations contre les infections invasives à pneumocoques	64
2.4 - Vaccinations contre les infections invasives à méningocoque C	64
2.5 - Vaccination contre la grippe saisonnière par un vaccin inactivé	65
2.6 - Vaccination contre l'hépatite B	65
Références	71
CHAPITRE 5 - VACCINATIONS DES PATIENTS TRAITÉS PAR IMMUNOSUPPRESSEURS, BIOTHÉRAPIE ET/OU CORTICOTHÉRAPIE POUR UNE MALADIE AUTO-IMMUNE OU INFLAMMATOIRE CHRONIQUE	73
Principes généraux	74
Références	81
Tableaux de synthèse de la littérature	83
Références des tableaux 5A à 5D	109
CHAPITRE 6 - VACCINATIONS DES PATIENTS ASPLÉNIQUES OU HYOSPLÉNIQUES	117
Principes généraux	119
1 - VACCINS VIVANTS ATTÉNUÉS	119
2 - VACCINS INACTIVÉS OU SOUS-UNITAIRES	119
2.1 - Vaccination contre les infections invasives à pneumocoque	119
2.2 - Vaccination contre les infections invasives à méningocoque	120
2.3 - Vaccination contre les infections à <i>Haemophilus influenzae</i> de type b (Hib)	121
2.4 - Vaccination contre la grippe saisonnière par un vaccin inactivé	122
2.5 - Autres vaccins	122
Références	126
CHAPITRE 7 - VACCINATIONS DES PATIENTS ATTEINTS DE DÉFICITS IMMUNITAIRES HÉRÉDITAIRES	129
Principes généraux	130
1 - DÉFICITS DE L'IMMUNITÉ INNÉE	130
1.1 - Granulomatose septique (CGD)	130
1.1.1 - Vaccinations	130
1.2 - Neutropénies chroniques sévères	131
1.2.1 - Risque infectieux	131
1.2.2 - Vaccinations	132

1.3 - « Leucocytes adhesion deficiency » et maladie de Chediak Hashi	132
1.4 - Déficit en facteurs du complément	132
1.4.1 – Vaccinations	133
2 - DÉFICITS DE L'IMMUNITÉ HUMORALE	134
2.1 - Déficit immunitaire commun variable (DICV)	135
2.1.1 – Prophylaxie	135
2.1.2 - Vaccinations	135
2.2 - Agammaglobulinémie liée à l'X ou maladie de Bruton	136
2.2.1 – Prophylaxie	136
2.2.2 – Vaccinations	136
2.3 - Syndrome d'hyper IgM	137
2.3.1 - Prophylaxie	137
2.3.2 - Vaccinations	137
2.4 - Déficit en IgA	137
2.4.1 - Prophylaxie	138
2.4.2 - Vaccinations	138
2.5 - Déficit en sous-classe d'IgG	138
2.5.1 - Vaccinations	138
2.6 - Déficit sélectif de production en anticorps spécifiques (SAD)	138
2.6.1 - Prophylaxie	138
2.6.2 – Vaccinations	138
3 - DÉFICITS DE L'IMMUNITÉ CELLULAIRE	139
3.1 - Déficits immunitaires combinés sévères (SCID)	139
3.1.1 - Prophylaxie	139
3.1.2 - Vaccinations	139
3.2 - Déficits immunitaires combinés	139
3.2.1 – Prophylaxie	140
3.2.2 – Vaccinations	140
Références	147
CHAPITRE 8 - VACCINATION DE L'ENTOURAGE FAMILIAL ET DES PERSONNELS DE SANTÉ AU CONTACT D'UN PATIENT IMMUNODÉPRIMÉ	151
1 - CONCERNANT L'ENTOURAGE IMMÉDIAT	151
2 - CONCERNANT LE PERSONNEL SOIGNANT SUSCEPTIBLE DE PRENDRE EN CHARGE DES PERSONNES IMMUNODÉPRIMÉES	151
Références	152
ANNEXE – TABLEAU DE SYNTHÈSE DES RECOMMANDATIONS VACCINALES	153
GLOSSAIRE	161
TABLE DES MATIÈRES	162

SAISINE



Haut Conseil de la santé publique

Haut Conseil de la santé publique
Commission spécialisée sécurité sanitaire
Comité technique des vaccinations

Paris, le 12 décembre 2008

Réf : D/08/580/DF/PD/SF

Dossier suivi par Paule Deutsch
Tél. 01 40 56 45 81
Mél. paule.deutsch@sante.gouv.fr

Madame,

Le Haut Conseil de la santé publique s'est autosaisi par l'intermédiaire du comité technique des vaccinations (CTV) afin d'émettre des recommandations complémentaires sur la vaccination des sujets faisant état d'une immunodépression.

En effet, dans ce contexte la conduite des vaccinations n'est pas explicitement codifiée, les recommandations vaccinales sont peu nombreuses et font l'objet d'avis d'experts. Par ailleurs, la vaccination en cas d'immunodépression présente certaines particularités qui justifient des recommandations spécifiques, par exemple une diminution de l'immunogénicité des vaccins peut justifier de schémas vaccinaux particuliers ou encore un risque de maladie vaccinale en cas de vaccins vivants contre-indique le plus souvent ces vaccins chez l'immunodéprimé.

Je vous remercie d'organiser et de présider un groupe de travail ayant pour objectif l'élaboration de recommandations spécifiques aux personnes immunodéprimées afin de les intégrer au calendrier vaccinal, d'en assurer la diffusion et l'application dans le but d'améliorer la couverture vaccinale de ces populations à risques d'infection sévère et in fine diminuer la morbidité et la mortalité de ces patients

Le groupe sera composé des personnes compétentes que vous aurez réunies à cet effet, parmi lesquelles peuvent se trouver des experts extérieurs au HCSP. Il pourra juger de la nécessité de recourir à des auditions ou à des avis extérieurs. Le groupe devra désigner un rapporteur (qui peut être le président) dont la tâche sera de collecter les contributions écrites des membres du groupe et d'assurer la rédaction du rapport. Le suivi des travaux du groupe sera assuré par le Dr Paule DEUTSCH, coordonnateur de la commission spécialisée « Maladies transmissibles » au secrétariat général du HCSP.

Le rapport du groupe de travail, assorti de ses conclusions sous la forme d'un projet d'avis, devra me parvenir pour le 30 octobre 2009.

Ce rapport et le projet d'avis, après adoption par le CTV, seront adressés au président de la commission spécialisée « Maladies Transmissibles » pour être validés par le HCSP

En vous remerciant de votre engagement sur ce dossier, je vous prie d'agréer, Madame, l'assurance de ma considération distinguée.



Pr Daniel FLORET
Président du Comité technique des vaccinations

Madame le Dr Odile LAUNAY
GH Cochin-Saint-Vincent-de-Paul
CIC de vaccinologie
27 rue du faubourg Saint-Jacques
75679 PARIS Cedex 14

GROUPE DE TRAVAIL

Composition

Brigitte AUTRAN, HCSP-CTV

Anne FRESARD, Infectiologue, CHU de Saint-Etienne

Joël GAUDELUS, Pédiatre, Hôpital Jean Verdier, Bondy

Thomas HANSLIK, HCSP-CTV

Alexis JACQUET, ANSM

Odile LAUNAY, HCSP-CTV, Présidente du groupe de travail

Corinne LE GOASTER, SG-HCSP

Thierry MAY, HCSP-CTV

Isabelle MORER, ANSM

Florence MOULIN, Pédiatre, Hôpital Necker, Paris

Sylvie QUELET, HCSP-CSMT

Ont contribué à la rédaction de ce rapport

Pierre LOULERGUE, Infectiologue, CHU Cochin, Paris

Paula DUCHET, Médecin généraliste, CHU Cochin, Paris

Yves GILLET, Pédiatre, Hospices Civils de Lyon

Catherine WEIL-OLIVIER, Pédiatre

Relecteurs

Dominique ABITEBOUL, HCSP-CTV

Jérôme ALEXANDRE, CHU Cochin, Paris

Stéphane BLANCHE, Hôpital Necker, Paris

Jean BEYTOUT, HCSP-CTV

Catherine CORDONNIER, Hôpital Henri Mondor, Créteil

Jean-Hugues DALLE, Hôpital Robert Debré, Paris

Daniel FLORET, HCSP-CTV

Emmanuel GRIMPREL, HCSP-CTV

Nizar MALAOUI, Hôpital Necker, Paris

Emmanuel MORELON, Hôpital Edouard Herriot, Lyon

Sophie PARK, CHU Cochin, Paris

Capucine PICARD, Hôpital Necker, Paris

Déclarations publiques d'intérêt

Les membres du groupe de travail ont remis une déclaration publique d'intérêt.

INTRODUCTION

En 2009, le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) s'est autosaisi par l'intermédiaire du Comité technique des vaccinations (CTV) afin d'émettre des recommandations complémentaires sur la vaccination des sujets présentant une immunodépression ou une asplénie.

Ces recommandations ont donné lieu à un rapport « Vaccination des personnes immunodéprimées ou aspléniques - Recommandations » mis en ligne en 2012 [1] et à l'insertion dans le calendrier vaccinal mis à jour chaque année d'un tableau concernant spécifiquement ces populations. Ces recommandations s'adressent aux praticiens, généralistes ou spécialistes prenant en charge ces patients. Elles visent à optimiser leur couverture vaccinale et *in fine* à diminuer la morbi-mortalité liée au risque d'infection sévère. Elles ne concernent que les vaccinations du Calendrier vaccinal en vigueur et n'abordent pas les vaccins du voyageur.

La mise à disposition de nouveaux vaccins ou de nouvelles données sur des vaccins existants justifient leur mise à jour.

Le groupe de travail du HCSP associant pédiatres et médecins d'adultes a revu chacun des chapitres. Il faut souligner que comme pour la première édition, en l'absence quasi constante de données disponibles sur l'efficacité des vaccinations dans ces populations, les recommandations s'appuient sur les données d'immunogénicité et de tolérance disponibles pour chacune des situations cliniques. Les propositions du groupe de travail sont basées sur une revue bibliographique exhaustive des articles originaux publiés au cours des dix dernières années et des articles de synthèse disponibles sur le sujet. Les recommandations proposées par d'autres pays, des sociétés savantes ou des groupes d'experts ont été étudiées. Enfin, les propositions du groupe de travail du CTV ont été soumises pour validation aux spécialistes en charge de ces patients.

Ces recommandations sont susceptibles d'évoluer encore au cours des prochaines années en fonction de l'acquisition de nouvelles connaissances et de l'arrivée de nouveaux vaccins.

Ce rapport sera régulièrement mis à jour et les versions actualisées seront disponibles sur le site du HCSP (<http://www.hcsp.fr/explore.cgi/accueil>).

Référence

- [1] Vaccination des personnes immunodéprimées ou aspléniques. Recommandations. Paris, Haut Conseil de la santé publique, 2012, 146 pages.
Disponible sur <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=322> (consulté le 18/09/2014).

RECOMMANDATIONS VACCINALES CHEZ LES PERSONNES IMMUNODÉPRIMÉES OU ASPLÉNIQUES - GÉNÉRALITÉS

Les personnes immunodéprimées ou aspléniques sont exposées à un risque accru d'infections sévères responsables d'une morbidité et d'une mortalité importantes. La prévention de ces infections représente un enjeu important pour ces patients et repose selon les cas sur les mesures d'hygiène, l'antibioprophylaxie, l'administration d'immunoglobulines et la vaccination.

La vaccination en cas d'immunodépression présente certaines particularités qui justifient des recommandations spécifiques :

- le risque de survenue de maladie vaccinale après administration d'un vaccin vivant contre-indique de principe l'utilisation de ces vaccins chez l'immunodéprimé ;
- la diminution de l'immunogénicité des vaccins peut justifier dans certains cas des schémas vaccinaux particuliers ;
- un risque accru de complications associées à certaines infections justifie la recommandation de vaccinations spécifiques.

Il est possible de distinguer deux types de déficits immunitaires : les déficits immunitaires héréditaires primitifs ou congénitaux et les déficits immunitaires secondaires ou acquis : transplantation d'organe solide et greffe de cellules souches hématopoïétiques, infection par le VIH, traitements immunosuppresseurs, anti-TNF, chimiothérapies anticancéreuses et autres. Le déficit immunitaire est le plus souvent difficile à quantifier et peut concerner l'immunité humorale et/ou cellulaire selon la situation clinique.

Les données disponibles concernant la vaccination des personnes immunodéprimées sont très peu nombreuses. Les éléments nécessaires à prendre en compte pour établir des recommandations comportent la tolérance du vaccin et son impact éventuel sur la maladie sous-jacente, l'immunogénicité du vaccin et son efficacité clinique. En l'absence quasi-constante de données d'efficacité clinique dans les populations de sujets immunodéprimés, l'efficacité est le plus souvent estimée indirectement, par l'immunogénicité, à partir des corrélats de protection obtenus par extrapolation chez les personnes immunocompétentes. De même les données de tolérance sont obtenues le plus souvent sur un faible nombre de patients. Enfin, les données disponibles concernant l'épidémiologie des infections à prévention vaccinale chez les personnes immunodéprimées sont très peu nombreuses rendant difficile l'évaluation de la balance bénéfique/risque du vaccin chez ces patients.

Aussi, dans la majorité des cas, les considérations théoriques priment et les recommandations reposent sur des avis d'experts.

Il est important de noter que pour la majorité des vaccins disponibles (vaccins vivants ou inertes), les données ayant permis leur enregistrement ne concernent pas les personnes immunodéprimées ou aspléniques. Aussi, un certain nombre de recommandations formulées ici peuvent concerner des vaccins ou des schémas vaccinaux dans une utilisation hors indications figurant dans leur autorisation de mise sur le marché (AMM).

De façon générale, les personnes immunodéprimées ne doivent pas recevoir de vaccins vivants (viraux ou bactériens) en raison du risque de survenue de maladie infectieuse vaccinale. Cependant, ces vaccins peuvent être envisagés dans certaines situations et au cas par cas, après avoir confronté le risque de la vaccination d'une part, et le risque de la maladie infectieuse que l'on cherche à prévenir d'autre part.

L'administration de vaccins inertes et d'immunoglobulines peut être effectuée chez les personnes immunodéprimées selon les recommandations en vigueur, sans restriction particulière lorsqu'ils sont nécessaires, car le risque d'effets indésirables n'augmente pas, *a priori*, dans ce contexte. Cependant, leur efficacité immunologique et clinique peut être diminuée chez la personne immunodéprimée et la capacité de développer une réponse immune correcte dépend du type et de l'ancienneté de l'immunodépression. Pour améliorer

l'immunogénicité du vaccin, des schémas de vaccination intensifiés ou des vaccins plus immunogènes (polyosides conjugués ou vaccins avec adjuvant) peuvent être proposés lorsqu'ils ont été évalués et dans certains cas hors des indications d'AMM du vaccin. Ainsi, de façon générale, les vaccins polyosidiques non conjugués (pneumocoque, méningocoque) sont peu immunogènes et leur efficacité diminuée chez ces patients doit faire préférer l'utilisation de vaccins polyosidiques conjugués.

Dans certaines situations en particulier celle du vaccin contre l'hépatite B, le dosage des anticorps sériques protecteurs peut être proposé quatre à six semaines après la vaccination afin de vérifier l'immunogénicité de la vaccination et proposer des injections vaccinales supplémentaires en cas de réponse insuffisante. De la même façon, il peut être proposé une surveillance sérologique pour apprécier la persistance de la réponse et la nécessité d'administration de rappels supplémentaires en cas de perte de la séro-protection.

Il est recommandé également de maintenir les rappels diphtérie-tétanos polio tous les dix ans y compris chez l'adulte jeune.

Par ailleurs, et compte tenu de la possibilité de formes cliniques plus sévères chez les personnes immunodéprimées et d'une immunogénicité diminuée de la vaccination chez ces patients, une prophylaxie par immunoglobulines, antibiotiques ou antiviraux pourra être envisagée dans certaines situations.

Enfin, la vaccination de l'entourage de ces patients et des soignants les prenant en charge est particulièrement importante (voir chapitre spécifique).

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.

La mise à jour des vaccinations doit se faire le plus tôt possible au cours de la maladie, si possible avant la mise en route du traitement immunosuppresseur.

De façon générale les vaccins vivants sont contre-indiqués en cas d'immunosuppression.

Les vaccins recommandés sont d'une part ceux du calendrier vaccinal en vigueur comme pour la population générale et d'autre part des vaccins spécifiquement recommandés dans le cadre de l'immunodépression (grippe et pneumocoque en particulier).

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

CHAPITRE 1

VACCINATION DES PERSONNES VIVANT AVEC LE VIH

Les personnes infectées par le VIH présentent une sensibilité accrue à certaines infections pouvant bénéficier d'une protection vaccinale (pneumocoque, grippe notamment). Ces personnes sont également à risque plus élevé d'exposition à d'autres virus (hépatite A et hépatite B en particulier). Pour la majorité des autres maladies à protection vaccinale, les données actuellement disponibles ne permettent pas de mettre en évidence un risque accru par rapport à la population générale.

Comme dans d'autres situations d'immunodépression, il existe une diminution de l'immunogénicité des vaccins, en particulier lorsque la réplication virale n'est pas contrôlée par le traitement et/ou lorsque le taux de CD4 est inférieur à 500/mm³ et *a fortiori* inférieur à 200/mm³. La protection obtenue, de plus courte durée, peut nécessiter des rappels plus fréquents que chez la personne immunocompétente.

La stimulation des lymphocytes T par la vaccination peut induire une augmentation transitoire de la charge virale, en particulier chez les patients non traités, sans conséquence clinique péjorative.

Chez les enfants pris en charge pour une infection par le VIH, le schéma de vaccination est celui de la population générale à l'exception du BCG qui, dans le contexte épidémiologique français, est contre-indiqué quel que soit le statut immunitaire.

Principes généraux

Les vaccins recommandés pour les patients infectés par le VIH sont les vaccins du Calendrier vaccinal en vigueur. De plus, sont spécifiquement recommandées, les vaccinations contre : la grippe, les infections invasives à pneumocoque, l'hépatite B et les infections à papillomavirus pour les garçons entre 11 et 19 ans.

Il est préférable de vacciner lorsque la charge virale VIH est indétectable et si possible quand le taux de CD4 est supérieur à 200/mm³.

Les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués en cas de déficit immunitaire sévère : chez l'enfant âgé de moins de 12 mois : taux de CD4 inférieur à 25 % ; chez l'enfant entre 12 et 35 mois : taux de CD4 inférieur à 20 % ; chez l'enfant entre 36 et 59 mois : taux de CD4 inférieur à 15 % ; chez l'enfant à partir de l'âge de 5 ans et chez l'adulte, taux de CD4 inférieur à 200/mm³.

Le BCG est contre-indiqué quel que soit le statut immunitaire.

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 polysidique 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.

1 - VACCINS VIVANTS ATTÉNUÉS

1.1 - Vaccination contre la tuberculose

Dans le contexte épidémiologique français, **le BCG est contre-indiqué chez l'adulte et chez l'enfant infecté par le VIH en raison du risque de « bécégite » locorégionale ou généralisée.**

La contre-indication du BCG peut être certifiée, notamment pour les professionnels de santé.

En cas d'exposition au bacille tuberculeux, les personnes infectées par le VIH, en particulier les enfants, doivent bénéficier d'une surveillance renforcée et dans certains cas de la mise en route d'une chimioprophylaxie anti-tuberculeuse.

Le risque d'exposition professionnelle à la tuberculose doit être évité pour le personnel soignant infecté par le VIH.

1.2 - Vaccination contre la rougeole, la rubéole et les oreillons

L'immunogénicité du vaccin contre la rougeole est diminuée chez les patients infectés par le VIH [1].

- En l'absence d'immunodépression, les recommandations sont les mêmes que dans la population générale [2,3] :
 - **pour l'enfant avec un taux de CD4 supérieur ou égal à 25 % (enfant âgé de moins de 12 mois), ou supérieur ou égal à 20 % (enfant entre 12 et 35 mois) ou supérieur ou égal à 15 % (enfant entre 36 et 59 mois) ou supérieur ou égal à 200/mm³ (enfant âgé de 5 ans et plus) ;**
 - **pour l'adulte avec un taux de CD4 supérieur ou égal à 200/mm³.**
- Si le taux de CD4 est inférieur à 200/mm³ pour l'adulte ou l'enfant âgé de plus de 5 ans ou inférieur à 15 %, 20 % ou 25 % pour l'enfant selon l'âge, **la vaccination ne doit pas être réalisée** et les immunoglobulines polyvalentes pourront être proposées en cas d'exposition à un cas de rougeole.

Pour les femmes infectées par le VIH ayant un taux de CD4 supérieur à 200/mm³, en âge d'avoir des enfants, et dont la sérologie rubéole est négative, une injection du vaccin triple rougeole-oreillons-rubéole est recommandée avec un contrôle de la sérologie rubéole après vaccination. En cas de non réponse après vaccination, une seconde injection est recommandée. Il n'y a pas lieu de faire plus de deux injections. Chez les femmes séro-négatives pour la rougeole, deux doses seront réalisées.

Il est nécessaire de s'assurer de l'absence d'une grossesse débutante et d'éviter toute grossesse dans les deux mois suivant la vaccination, en raison d'un risque tératogène théorique.

En cas d'exposition à un cas de rougeole, la vaccination peut être réalisée dans les trois jours suivant l'exposition chez les personnes sans antécédent de rougeole et n'ayant pas reçu deux doses de vaccin rougeole, à la condition que le taux de CD4 soit supérieur à 200/mm³ pour l'adulte ou l'enfant âgé de plus de 5 ans ou supérieur ou égal à 15 %, 20 % ou 25 % pour l'enfant selon l'âge. En cas de contre-indication à la vaccination (immunodépression ou grossesse), des immunoglobulines polyvalentes pourront être proposées.

1.3 - Vaccination contre la varicelle et le zona

La vaccination contre la varicelle est bien tolérée et immunogène chez l'enfant infecté par le VIH ayant un taux de CD4 supérieur ou égal à 200/mm³ ou un pourcentage de CD4

supérieur ou égal à 25 % (enfant âgé de moins de 12 mois), ou supérieur ou égal à 20 % (enfant entre 12 et 35 mois) ou supérieur ou égal à 15 % (enfant entre 36 et 59 mois) [4].

Une étude a montré son efficacité clinique dans la prévention de la varicelle et du zona chez des enfants infectés par le VIH [5]. Chez les adultes infectés par le VIH ayant >400 CD4, le vaccin contre la varicelle a été évalué dans la prévention du zona avec une bonne tolérance mais une immunogénicité faible [6].

Deux cas de varicelle vaccinale avec atteinte viscérale ont été rapportés chez un enfant infecté par le VIH et un adulte chez qui l'infection VIH était méconnue lors de la vaccination [7]. Il faut souligner la gravité potentielle de la varicelle chez les personnes infectées par le VIH [8].

- **Chez l'enfant** infecté par le VIH, il n'existe pas à ce jour d'argument pour recommander la vaccination systématique contre la varicelle.
- **Chez les adolescents et les adultes infectés par le VIH** n'ayant pas d'antécédent de varicelle, non immuns (sérologie VZV négative), la vaccination anti-varicelle est recommandée. Cette vaccination est contre-indiquée en cas d'immunodépression avancée et chez la femme enceinte.
 - si le taux de CD4 est supérieur à 200/mm³ et en l'absence de grossesse, deux injections de vaccin varicelle sont recommandées avec un intervalle de 4 à 8 semaines entre les deux doses ; avec la possibilité d'utiliser l'aciclovir en cas de varicelle post-vaccinale [5] ;
 - si le taux de CD4 est inférieur à 200/mm³, la vaccination ne doit pas être réalisée et les immunoglobulines spécifiques pourront être proposées en cas d'exposition à un cas de varicelle.

En cas d'exposition à un cas de varicelle, la vaccination peut être réalisée dans les trois jours suivant l'exposition chez les personnes sans antécédent de varicelle ou dont l'histoire est douteuse, et si le taux de CD4 est supérieur à 200/mm³.

Chez la femme en âge de procréer, toute grossesse doit être évitée dans le mois suivant la vaccination.

Le vaccin actuellement disponible contre le zona est un vaccin vivant atténué contre-indiqué chez la personne immunodéprimée.

A l'ère des trithérapies, l'incidence du zona chez les personnes infectées par le VIH a significativement diminué mais reste supérieure à celle de la population générale [9].

Ce vaccin a été évalué au cours d'un essai randomisé contre placebo (ACTG 5247) chez 295 personnes infectées par le VIH dont la répllication virale était contrôlée sous traitement avec des CD4 supérieurs à 200/mm³. Les données de tolérance sont rassurantes avec cependant un plus haut taux de réactions aux sites d'injection dans le groupe vaccin ; l'immunogénicité est plus élevée chez les personnes ayant > 350 CD4/mm³ [10].

Ce vaccin ne peut être recommandé en l'état actuel des connaissances chez les personnes infectées par le VIH.

1.4- Vaccination contre les infections à rotavirus

Un essai clinique réalisé avec un des vaccins chez 100 nourrissons infectés par le VIH pas ou peu symptomatiques n'a montré aucun problème apparent de tolérance [11] (RCP Rotarix).

Comme en population générale, chez le nourrisson infecté par le VIH et sans immunodépression telle que précédemment définie, ce vaccin peut être réalisé. Toutefois en 2015, il n'est pas inscrit au calendrier vaccinal en vigueur et n'est donc pas remboursé [12].

1.5 - Vaccination contre la grippe saisonnière par un vaccin vivant atténué

Chez l'enfant et l'adolescent infectés par le VIH avec un taux de CD4 supérieur à 15 % (enfant âgé de moins de 5 ans) ou supérieur à 200/mm³ (enfant âgé de 5 ans et plus), le vaccin grippal vivant atténué est bien toléré et immunogène [13].

Le vaccin grippal nasal peut être utilisé dans le cadre de son AMM chez les enfants infectés par le VIH âgés de 24 mois à 17 ans révolus pour qui la vaccination grippale annuelle est recommandée.

Ce vaccin vivant nasal est contre-indiqué chez les enfants ayant un taux de CD4 inférieur à 25 % (enfant âgé de moins de 12 mois), inférieur à 20 % (enfant entre 12 et 35 mois), inférieur à 15 % (enfant entre 36 et 59 mois) ou inférieur à 200/mm³ (enfant âgé de 5 ans et plus) et dans ce cas le vaccin grippal inactivé est recommandé.

1.6 - Vaccination contre la fièvre jaune

Cette vaccination est obligatoire pour les résidents du département de la Guyane.

Le risque de survenue de maladie post-vaccinale, même faible, contre-indique la vaccination chez les patients ayant un taux de CD4 inférieur à 200/mm³ ou inférieur à 25 % (enfant âgé de moins de 12 mois), inférieur à 20 % (enfant entre 12 et 35 mois), inférieur à 15 % (enfant entre 36 et 59 mois) [14]. Le titrage des anticorps antiamarils peut au besoin être réalisé, au cas par cas, en cas de contre-indication au vaccin.

L'immunogénicité du vaccin est diminuée chez les patients infectés par le VIH pouvant justifier un contrôle de la sérologie post vaccinale [15]. La récente revue Cochrane souligne l'importance du contrôle de la réplication virale et de la restauration immunitaire pour améliorer l'efficacité vaccinale et la sécurité d'utilisation de ce vaccin dans cette population [16].

2 - VACCINS INACTIVES ET SOUS-UNITAIRES

2.1 - Vaccination contre la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite et la coqueluche

Ces vaccins sont bien tolérés mais les réponses aux anatoxines tétanique et diphtérique sont inférieures à celles de la population générale [17-19]. Pour la primo-vaccination du nourrisson, trois doses sont administrées à M2, M3, M4 suivies d'une quatrième dose à M11. Les rappels eux sont à faire à 6 ans, à 11-13 ans, à 25 ans puis tous les 10 ans. Le rappel tous les 10 ans reste recommandé dans cette population en raison de la baisse avec le temps de l'immunité contre le tétanos et la diphtérie.

2.2 - Vaccination contre les infections invasives à *Haemophilus influenzae* de type b

Comme dans la population générale, cette vaccination est recommandée pour tous les enfants infectés par le VIH en combinaison avec les vaccins diphtérique, tétanique, poliomyélique, coquelucheux acellulaire et hépatite B. Le schéma vaccinal chez le nourrisson comporte trois doses de vaccin combiné à M2, M3 et M4 et un rappel à 11 mois. Un rattrapage vaccinal avec une dose de vaccin monovalent *Haemophilus influenzae* peut être effectué jusqu'à l'âge de 5 ans.

Ce vaccin n'est pas indiqué chez l'adulte infecté par le VIH en dehors de situations particulières (cf. Chapitre 6).

2.3 - Vaccination contre l'hépatite B

Cette vaccination est recommandée pour tous les enfants infectés par le VIH selon le schéma vaccinal en vigueur dans la population générale.

La vaccination contre l'hépatite B est recommandée également chez tous les adultes vivant avec le VIH sans marqueur sérologique du VHB (Ag HBs, Ac anti-HBs et anti-HBc négatifs).

La réponse au schéma vaccinal standard (trois doses intramusculaires (IM)) étant inférieure à celle de la population non infectée par le VIH, un schéma vaccinal renforcé (quatre double dose (soit 40 microgrammes) IM administrées à J0, M1, M2 et M6) est recommandé chez l'adulte, en particulier chez les patients ayant des facteurs de mauvaise réponse (sexe masculin, âge >40 ans, fumeurs, charge virale VIH détectable) [20].

A tout âge, il est recommandé de contrôler le titre d'anticorps anti-HBs obtenu un à deux mois après la dernière injection vaccinale. En cas de non réponse à la vaccination (Ac anti-HBs < 10 mUI/ml), des injections supplémentaires simple dose (10 microgrammes chez l'enfant, 20 microgrammes chez l'adulte) doivent être administrées avec un intervalle de un à deux mois entre chaque injection et avec un dosage des anticorps anti-HBs quatre à huit semaines après chaque injection, et ce, jusqu'à obtention d'un titre protecteur (sans dépasser trois injections supplémentaires chez l'enfant et deux injections supplémentaires chez l'adulte).

Chez les patients répondeurs à la vaccination, un contrôle sérologique annuel est recommandé afin de proposer une dose de rappel en cas de chute du titre d'anticorps anti-HBs en dessous du titre protecteur de 10 mUI/ml.

Chez les patients non répondeurs à la vaccination, un contrôle annuel des marqueurs de l'hépatite B (Ag HBs, anticorps anti-HBs et anti-HBc) doit être réalisé afin de dépister une éventuelle infection. Par ailleurs, il est recommandé de privilégier l'utilisation d'au moins une molécule active contre le virus de l'hépatite B dans le traitement antirétroviral de ces patients. [21].

Chez les personnes présentant des anticorps anti-HBc isolés, une dose de vaccin peut être proposée pour rechercher une réponse anamnétique (dosage des anticorps anti-HBs) ; en cas de non-réponse, et en l'absence d'ADN VHB détectable, la vaccination contre l'hépatite B doit être proposée à ces patients [22].

2.4 - Vaccination contre les infections invasives à méningocoque (IIM)

Les données sur l'immunogénicité du vaccin méningococcique C monovalent chez les personnes ayant une infection par le VIH sont limitées. La seule étude comparative menée au Brésil chez des enfants, des adolescents et des jeunes adultes infectés par le VIH montre que l'immunogénicité du vaccin conjugué méningococcique C est plus faible (réponse chez 72 % indépendamment du statut clinique et immunovirologique et avec un titre d'AC moins élevé comparativement aux contrôles séronégatifs (100 %). Après revaccination des patients non répondeurs la réponse globale est de 81,4 % [23].

Un essai d'immunogénicité mené chez des grands enfants et des jeunes adultes (11-24 ans) infectés par le VIH, avec le vaccin quadrivalent conjugué A,C,Y,W135 (Nimenrix®) montre des taux de réponse de 68 %, 52 %, 73 %, et 63 % respectivement pour les sérogroupes A, C, W135, et Y. Ces taux sont plus faibles que ceux observés chez des personnes non infectées [24]. La réalisation d'une deuxième dose vaccinale à 6 mois améliore le taux de séroprotection [25] L'essai a été secondairement mené chez les jeunes enfants (2-10 ans) avec deux doses de vaccin quadrivalent conjugué espacées de 24 semaines avec des taux de réponses à la 72^{ème} semaine de 93 %, 91 %, 78 % et 46 % pour les sérogroupes W-135, Y, A et C, respectivement avec un bon profil de tolérance [26].

En cas d'infection par le VIH, le vaccin méningococcique C conjugué est recommandé chez tous les nourrissons âgés de 12 à 24 mois avec un rattrapage de cette vaccination

systématique jusqu'à l'âge de 24 ans révolus par un **schéma à deux doses espacées de 6 mois**.

- **Chez les patients infectés par le VIH et présentant une asplénie fonctionnelle ou anatomique ou un déficit en complément ou en properdine** (cf. chapitres spécifiques), le vaccin méningococcique B est recommandé selon le schéma de l'AMM et les vaccins quadrivalents conjugués A,C,Y,W sont recommandés à partir de l'âge de 1 an (en fonction de l'AMM) avec un schéma à deux doses espacées de 6 mois.
- Il n'y a pas de recommandation de vaccination par le vaccin méningococcique B en dehors des populations ciblées dans le cadre de situations spécifiques.
- La survenue d'épidémies d'infections invasives à méningocoque C aux Etats Unis et en Europe chez les hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes (HSH) a conduit à des recommandations vaccinales spécifiques dans cette population. Dans ce contexte de sur-risque d'IIM C pour les HSH, le HCSP a émis en 2014 un avis recommandant la vaccination pour les HSH ainsi que pour les personnes âgées de 25 ans et plus qui fréquentent les lieux de convivialité ou de rencontres gays [27].

2.5 - Vaccination contre les infections invasives à pneumocoque

Chez les patients infectés par le VIH, la fréquence des infections pulmonaires ou invasives à pneumocoque est supérieure à celle de la population générale. Les principaux facteurs de risque sont la toxicomanie intraveineuse, l'intoxication tabagique ou alcoolique, le stade sida ou un taux de lymphocytes CD4 inférieur à 500/mm³ [28,29]. Avec les traitements antirétroviraux, l'incidence des infections à pneumocoque a diminué mais reste supérieure à celle observée en l'absence d'infection VIH [30,31]. La mortalité de ces infections reste élevée chez ces patients [31].

Ces données sont en faveur d'une vaccination anti pneumococcique systématique chez les patients infectés par le VIH.

Enfants et adultes n'ayant pas déjà été vaccinés avec un vaccin pneumococcique [32]

Des enfants et des adultes infectés par le VIH avec des CD4 ≥ 200 cellules/μl, une charge virale < 50 000 copies/ml, une absence de maladie active en rapport avec le sida et qui n'avaient pas déjà été vaccinés préalablement avec un vaccin pneumococcique, ont reçu 3 doses de vaccin conjugué 13-valent à 1 mois d'intervalle. Les réponses immunitaires ont été analysées environ 1 mois après chaque dose de vaccin. Après la première dose, le vaccin conjugué 13-valent a induit des taux d'anticorps, mesurés par les IgG MGC et par les titres OPA MGT, qui étaient de manière statistiquement significative, plus élevés que les taux avant la vaccination. Après la deuxième et la troisième dose de vaccin conjugué 13-valent, les réponses immunitaires étaient similaires ou supérieures à celles obtenues après la première dose.

Adultes précédemment vaccinés avec un vaccin pneumococcique polysidique 23-valent

Des adultes âgés de 18 ans et plus infectés par le VIH avec des CD4 ≥ 200 cellules/μl, une charge virale < 50 000 copies/ml, une absence de maladie active en rapport avec le sida et qui avaient été vaccinés préalablement avec un vaccin pneumococcique polysidique 23-valent administré au moins 6 mois avant l'inclusion, ont reçu 3 doses de vaccin conjugué 13-valent : au moment de l'inclusion, et 6 et 12 mois après la première dose de vaccin conjugué 13-valent. Les réponses immunitaires ont été analysées environ un mois après chaque administration de vaccin conjugué 13-valent.

Après la première dose, le vaccin conjugué 13-valent a induit des taux d'anticorps, mesurés par les IgG GMC et les titres OPA MGT qui étaient de manière statistiquement significative plus élevés que les taux mesurés avant vaccination. Après la deuxième et la troisième dose de vaccin conjugué 13-valent, les réponses immunitaires étaient comparables ou supérieures à celles obtenues après la première dose.

Dans l'étude, 162 patients avaient reçu au préalable une dose de vaccin 23-valent pneumococcique polysidique, 143 patients 2 doses et 26 patients plus de 2 doses de vaccin 23-valent pneumococcique polysidique.

Les sujets qui avaient reçu préalablement au moins deux doses de vaccin 23-valent pneumococcique polysidique ont montré une réponse immunitaire similaire à celle observée chez ceux qui avaient reçu préalablement une seule dose.

Les données d'efficacité clinique de la vaccination avec le vaccin polysidique non conjugué sont discordantes. Dans une étude cas-témoins, en analyse multivariée, la vaccination apparaît comme protectrice vis-à-vis des infections à pneumocoque y compris chez les patients les plus immunodéprimés [33]. En revanche, une étude randomisée contre placebo a montré que s'il y avait une tendance à une réduction du nombre d'infections invasives à pneumocoque dans le groupe vacciné, on observait dans ce groupe un excès de pneumopathies toutes causes confondues ; le taux de mortalité restant comparable dans les deux groupes [34]. Une revue récente des études évaluant l'efficacité clinique du vaccin polysidique non conjugué chez les adultes infectés par le VIH n'apporte pas la preuve formelle d'une réduction des pneumopathies et des infections à pneumocoque [35].

Des stratégies vaccinales évaluant l'administration d'un vaccin conjugué suivi de l'administration d'un vaccin non conjugué ont été étudiées. Il a ainsi été montré pour certains sérotypes, que l'immunogénicité du vaccin polysidique non conjugué peut être augmentée par l'administration un mois auparavant d'une dose de vaccin conjugué [36].

Un schéma de vaccination par deux doses de vaccin conjugué a montré son efficacité en prophylaxie secondaire des infections pneumococciques dans une étude randomisée en double aveugle contre placebo menée au Malawi dans une population d'adultes infectés par le VIH, permettant une réduction de 74 % des infections invasives à pneumocoque causées par les sérotypes vaccinaux et le sérotype 6A dans le groupe vacciné [37].

Aucune des études réalisées avec les différents vaccins pneumococciques n'a mis en évidence de problème de tolérance ou d'impact défavorable sur l'évolution de la maladie dans cette population.

Etant donné la démonstration d'une meilleure immunogénicité du vaccin conjugué et du risque d'hyporéactivité induit par le vaccin non conjugué, il est proposé d'utiliser une stratégie associant le vaccin conjugué puis le vaccin non conjugué avec un intervalle minimum de deux mois entre les deux.

➤ **La vaccination anti-pneumococcique est recommandée chez les patients infectés par le VIH selon les schémas vaccinaux suivants :**

- **pour les nourrissons avant l'âge de 2 ans :** vaccination par le vaccin conjugué 13-valent : schéma renforcé par 3 injections 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 au moins deux mois après la dernière dose de vaccin 13-valent.
- **pour les enfants âgés de 2 à 5 ans non vaccinés préalablement :** vaccination par deux doses de vaccin conjugué 13-valent administrées avec un intervalle de huit semaines suivies d'une dose de vaccin polysidique 23-valent au moins deux mois après la deuxième dose de vaccin conjugué 13-valent.
- **pour les enfants âgés de plus de 5 ans et pour les adultes non préalablement vaccinés :** une dose de vaccin conjugué 13-valent suivie d'une dose de vaccin polysidique 23-valent au moins deux mois après le vaccin conjugué 13-valent.
- **pour les grands enfants et les adultes préalablement vaccinés par le vaccin polysidique 23-valent, un délai minimum de trois ans** est recommandé avant de les revacciner avec une dose de vaccin conjugué 13-valent suivie deux mois plus tard d'une dose de vaccin polysidique 23-valent.

A ce jour, des données complémentaires sont nécessaires avant de recommander des injections supplémentaires.

2.6 - Vaccination contre les infections à papillomavirus

Les femmes infectées par le VIH ont un risque plus élevé d'infection par les papillomavirus humains (HPV) et de lésions ano-génitales associées. Le risque de cancer du col de l'utérus est plus élevé malgré les traitements antirétroviraux.

Chez les HSH infectés par le VIH, la prévalence des infections à HPV est extrêmement élevée et le risque de développer un cancer anal est 60 fois supérieur à celui de la population non infectée par le VIH [38].

Le fort taux d'infection par les HPV et de lésions associées justifie de recommander la vaccination HPV chez les patients infectés par le VIH.

Un essai d'immunogénicité réalisé avec le vaccin quadrivalent chez des enfants des deux sexes, âgés de 7 à 12 ans, ayant des taux de CD4 supérieurs ou égaux à 15 % et traités par antirétroviraux montre des taux de séroconversion de 98 % à 100 % selon le génotype, mais des titres d'anticorps plus faibles comparativement aux enfants non infectés [39]. Une étude réalisée avec le vaccin quadrivalent chez des hommes infectés par le VIH (âge médian de 44 ans) montre une bonne immunogénicité du vaccin sans impact sur les CD4 et la charge virale [40]. L'étude ACTG A5240 menée chez les femmes âgées de 13 à 45 ans, stratifiées en fonction de leur taux de CD4 montre que le vaccin quadrivalent est bien toléré et entraîne des taux de séroconversion élevés ; l'immunogénicité est diminuée chez les femmes ayant des lymphocytes CD4 inférieurs à 200/mm³ ou une charge virale VIH supérieure à 10 000 copies/ml [41].

Dans l'étude HPV-020, réalisée en Afrique du Sud, 22 femmes non infectées par le VIH et 42 femmes infectées par le VIH (stade clinique de niveau 1 selon la classification OMS ; cohorte ATP pour l'immunogénicité) ont reçu le vaccin bivalent. Toutes les femmes étaient séropositives aux HPV 16 et 18, un mois après la troisième dose (Mois 7) avec le test ELISA, cette séropositivité pour HPV 16 et 18 étant maintenue jusqu'au Mois 12. Les MGTs semblaient plus faibles dans le groupe des femmes infectées par le VIH (pas de recouvrement de l'intervalle de confiance à 95%). La pertinence clinique de cette observation est inconnue. Les anticorps fonctionnels n'ont pas été déterminés. Aucune information n'existe sur la protection contre l'infection persistante ou les lésions précancéreuses chez les femmes infectées par le VIH [42].

Dans l'attente de données d'efficacité clinique du vaccin chez les patients infectés par le VIH :

- **chez les jeunes filles infectées par le VIH**, la vaccination HPV est recommandée à l'âge de 11 ans et en rattrapage jusqu'à 19 ans révolus, selon un schéma à trois doses en fonction de l'AMM des vaccins. La vaccination doit s'accompagner de la poursuite du dépistage par frottis du col utérin selon les recommandations ;
- **chez les garçons infectés par le VIH**, la vaccination est recommandée à l'âge de 11 ans et en rattrapage jusqu'à 19 ans révolus avec le vaccin quadrivalent avec un schéma à trois doses selon l'AMM (M0, M2, M6) ;
- **dans ces deux populations**, la vaccination devra s'accompagner de la poursuite du dépistage des lésions ano-génitales.

2.7 - Vaccination contre la grippe saisonnière par un vaccin inactivé

La grippe saisonnière n'est pas plus fréquente chez les personnes infectées par le VIH. Cependant, elle peut entraîner des manifestations cliniques plus prolongées et, chez certains patients, augmenter le risque de complications et de mortalité [43,44]. Des études

épidémiologiques américaines conduites avant l'ère des multi-thérapies antirétrovirales avaient objectivé une majoration des hospitalisations et une surmortalité par pneumonie en période d'épidémie grippale chez les patients au stade de sida [45,46]. L'introduction des multi-thérapies a été associée à une réduction des hospitalisations qui restent cependant à un niveau comparable à celui d'autres groupes à haut risque [46].

L'immunogénicité de la primo-vaccination antigrippale est plus faible que dans la population générale, en particulier chez les patients ayant des taux de CD4 inférieurs à 200/mm³ ou une charge virale élevée [47].

Les études qui ont évalué l'efficacité clinique du vaccin grippal dans cette population sont peu nombreuses mais sont en faveur d'une efficacité clinique du vaccin, avec une réduction du risque relatif de l'ordre de 60 à 70 % [48,49]. Un essai randomisé conduit en Afrique en 2008, montre une réduction du risque de 75,5 % dans une population d'adultes infectés par le VIH ayant plus de 100 CD4 et sans co-morbidité associée [50].

L'infection grippale, comme la vaccination antigrippale, peut être parfois responsable d'une élévation transitoire et modérée de la charge virale VIH, sans modification significative du nombre de lymphocytes CD4 [51].

- **La vaccination grippale annuelle est recommandée chez tous les patients infectés par le VIH.**
- **Le vaccin inactivé sera utilisé chez les enfants et les adultes infectés par le VIH** ayant respectivement un taux de CD4 inférieur à 25 % (enfants âgés de moins de 12 mois), inférieur à 20 % (enfants entre 12 et 35 mois), inférieur à 15 % (enfants entre 36 et 59 mois) ou inférieur à 200/mm³ (enfants âgés de plus de 5 ans et adultes).

2.8 - Vaccination contre l'hépatite A

Le vaccin contre l'hépatite A est bien toléré mais son immunogénicité est réduite en particulier chez les patients ayant des taux de CD4 inférieurs à 500/mm³. Chez l'adulte, dans une étude réalisée en France, une séroconversion était obtenue chez seulement 39 % des patients après une dose de vaccin [52]. Chez l'enfant, une étude thaïlandaise réalisée chez des enfants traités (CD4 > 15 % ou CD4 > 200/mm³), le taux de séroconversion était de 68,6 % après une dose de vaccin [53]. Ces données montrent la nécessité d'administrer au moins deux doses de vaccin et de contrôler la séroconversion après la deuxième injection afin d'administrer une troisième dose en cas de titre d'anticorps inférieur au seuil de protection.

Comme dans la population générale, la vaccination contre l'hépatite A est recommandée chez les patients infectés par le VIH et non immuns (séronégatifs en IgGanti-VHA) :

- en cas de co-infection par le VHC ou le VHB ;
- en cas d'hépatopathie chronique ;
- chez les patients à risque d'exposition : hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes (HSH) et toxicomanes intraveineux et en cas de voyages en zone d'endémie ;
- chez les enfants âgés de plus de 1 an dont l'un des membres de la famille au moins est originaire d'un pays de haute endémicité pour l'hépatite A et qui sont susceptibles d'y séjourner ;
- chez les enfants accueillis dans les établissements et les services pour l'enfance et la jeunesse handicapés.

<p>➤ Méningocoque conjugué</p> <p>- Méningocoque C</p> <p>- Méningocoque B</p> <p>- Méningocoques A,C,Y,W</p>	<p>Deux doses espacées de 6 mois, la première dose à l'âge de 12 mois avec un rattrapage jusqu'à l'âge de 24 ans. Vaccination après l'âge de 24 ans des personnes à risque (cf. p.10)</p> <p>Selon les recommandations du calendrier vaccinal en vigueur.</p> <p>Selon les recommandations du calendrier vaccinal en vigueur avec un schéma à 2 doses espacées de 6 mois</p>
<p>➤ Pneumocoque</p> <p>➤ Papillomavirus humains</p>	<p>Pour tous les patients (nourrissons, enfants et adultes)</p> <p>Schémas vaccinaux</p> <p>Chez le nourrisson avant l'âge de 2 ans Vaccination par le vaccin conjugué 13-valent : schéma renforcé par 3 injections à M2, M3, M4 et un rappel à 11 mois. 1 dose de vaccin polysidique 23-valent sera administrée après l'âge de 2 ans au moins deux mois après la dernière dose de vaccin 13-valent.</p> <p>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.</p> <p>Chez l'enfant âgé de plus de 5 ans et l'adulte non préalablement vaccinés 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.</p> <p>En cas de vaccination par le vaccin polysidique 23-valent depuis 3 ans ou plus 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.</p> <p>Recommandation de vaccination</p> <p>Chez les jeunes filles à l'âge de 11 ans et jusqu'à 19 ans révolus par un schéma à 3 doses selon l'AMM des vaccins.</p> <p>Chez les garçons à l'âge de 11 ans et jusqu'à 19 ans révolus avec le vaccin quadrivalent avec un schéma à trois doses selon l'AMM (M0-M2-M6).</p>

<p>➤ Grippe saisonnière</p> <p>➤ Hépatite A</p>	<p>Pour tous les patients (enfants et adultes) chaque année selon le schéma du calendrier vaccinal en vigueur</p> <p>Pour les patients non immuns (IgG anti-VHA négatifs) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - en cas de co-infection par le VHC ou le VHB ; - en cas d'hépatopathie chronique ; - chez les patients à risque d'exposition : HSH et toxicomanes intraveineux ; - chez les enfants âgés de plus de 1 an dont l'un des membres de la famille au moins est originaire d'un pays de haute endémicité pour l'hépatite A et qui sont susceptibles d'y séjourner ; - chez les enfants accueillis dans les établissements et les services pour l'enfance et la jeunesse handicapées. <p>Contrôle du taux d'anticorps anti-VHA (IgG) après vaccination (1 à 2 mois après la 2^{ème} injection).</p>
--	---

Références

- [1] Belaunzarán-Zamudio PF, García-León ML, Wong-Chew RM, *et al.* Early loss of measles antibodies after MMR vaccine among HIV-infected adults receiving HAART. *Vaccine* 2009; 27(50): 7059-64.
- [2] Le Calendrier des vaccinations et les recommandations vaccinales 2012 selon l'avis du Haut Conseil de la santé publique. *BEH* 2012; 14-15: 161-88.
Disponible sur <http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/BEH-Bulletin-epidemiologique-hebdomadaire/Archives/2012/BEH-n-14-15-2012> (consulté le 23/07/2014).
- [3] Scott P, Moss WJ, Gilani Z., Low N. Measles Vaccination in HIV-Infected Children: Systematic Review and Meta-Analysis of Safety and Immunogenicity. *J Infect Dis* 2011; 204: S164-78.
Disponible sur http://jid.oxfordjournals.org/content/204/suppl_1/S164.full.pdf+html (consulté le 23/07/2014).
- [4] Levin MJ, Gershon AA, Weinberg A, *et al.* Administration of live varicella vaccine to HIV-infected children with current or past significant depression of CD4(+) T cells. *J Infect Dis*. 2006; 194(2): 247-55.
Disponible sur <http://jid.oxfordjournals.org/content/194/2/247.full.pdf+html> (consulté le 23/07/2014).
- [5] Son M, Shapiro ED, LaRussa P, Neu N, Michalik DE, Meglin M, *et al.* Effectiveness of varicella vaccine in children infected with HIV. *J Infect Dis*. 2010 Jun 15; 201(12):1806-10.
Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2871955/pdf/nihms188572.pdf> (consulté le 23/07/2014).
- [6] Weinberg A, Levin MJ, MacGregor RR. Safety and immunogenicity of a live attenuated varicella vaccine in VZV-seropositive HIV-infected adults. *Hum Vaccin* 2010, 6, 318-21.
Disponible sur <http://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.4161/hv.6.4.10654> (consulté le 23/07/2014).
- [7] Maves RC, Tripp MS, Dell TG, *et al.* Disseminated vaccine-strain varicella as initial presentation of the acquired immunodeficiency syndrome: A case report and review of the literature. *J Clin Virol* 2014, 59, 63-66.
- [8] Grilli E, Baiocchini A, Del Nonno F, *et al.* Fulminant VZV infection in an adults AIDS patient treated with steroids: a case report. *J Clin Virol* 2014, 60, 63-66.
- [9] Moanna A., Rimland D. Decreasing Incidence of Herpes Zoster in the Highly Active Antiretroviral Therapy Era. *Clin Infect Dis*. 2013; 57(1): 122-25.
Disponible sur <http://cid.oxfordjournals.org/content/57/1/122.full.pdf+html> (consulté le 23/07/2014).
- [10] Benson C, Hua L, Andersen J, *et al.* ZOSTAVAX is generally safe and immunogenic in HIV+ adults virologically suppressed on ART: results of a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Program and abstracts of the 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; March 5-8, 2012; Seattle, Washington. Abstract 96.
- [11] Rotarix®. EPAR
Disponible sur http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000639/WC500054587.pdf (consulté le 23/07/2014).
- [12] Haut Conseil de la santé publique. Avis relatif à la vaccination des nourrissons vis-à-vis des gastroentérites à rotavirus. 29 novembre 2013.
Disponible sur <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=404> (consulté le 23/07/2014).

- [13] Weinberg A, *et al.* Anti-influenza serum and mucosal antibody responses after administration of live attenuated or inactivated influenza vaccines to HIV-infected children. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010 ; 55(2): 189-96.
Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3290334/pdf/nihms221709.pdf> (consulté le 23/07/2014).
- [14] Kengsakul K, Sathirapongsasuti K, Punyagupta S. Fatal myeloencephalitis following yellow fever vaccination in a case with HIV infection. *J Med Assoc Thai* 2002; 85: 131-34.
- [15] Veit O, Niedrig M, Chapuis-Taillard C, *et al.* Immunogenicity and safety of yellow fever vaccination for 102 HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 2009; 48(5): 659-66.
Disponibles sur <http://cid.oxfordjournals.org/content/48/5/659.full.pdf+html> (consulté le 23/07/2014).
- [16] Barte H, Horvath TH, Rutherford GW. Yellow fever vaccine for patients with HIV infection *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 1: CD010929.
- [17] Bonetti TC, Succi RC, Weckx LY, *et al.* Tetanus and diphtheria antibodies and response to a booster dose in Brazilian HIV-1-infected women. *Vaccine* 2004; 22: 3707-12.
- [18] Dieye TN, Sow PS, Simonart T, *et al.* Immunologic and virologic response after tetanus toxoid booster among HIV-1- and HIV-2-infected Senegalese individuals. *Vaccine* 2001; 20: 905-13.
- [19] Andrade RM, Andrade AF, Lazaro MA, *et al.* Failure of highly active antiretroviral therapy in reconstituting immune response to *Clostridium tetani* vaccine in aged AIDS patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010; 54(1): 10-7.
- [20] Launay O, Van der Vliet D, Rosenberg AR, *et al.* Safety and Immunogenicity of 4 Intramuscular Double Doses and 4 Intradermal Low Doses Vs Standard Hepatitis B Vaccine Regimen in Adults with HIV-1. A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2011; 305(14): 1432-40.
- [21] Sheng WH, Chuang YC, Sun HY, *et al.* Prophylactic Effect of Lamivudine-Based Antiretroviral Therapy on Incident Hepatitis B Virus Infection Among HIV-Infected Patients. *Clin Infect Dis.* 2013, 57(10): 1504-6.
- [22] Chakvetadze C, Bani-Sadr F, Le Pendeven C, *et al.* Serologic response to hepatitis B vaccination in HIV-Infected patients with isolated positivity for antibodies to hepatitis B core antigen. *Clin Infect Dis* 2010; 50(8): 1184-86.
Disponible sur <http://cid.oxfordjournals.org/content/50/8/1184.full.pdf+html> (consulté le 23/07/2014).
- [23] Bertolini DV, *et al.* Immunogenicity of a meningococcal serogroup C conjugate vaccine in HIV-infected children, adolescents, and young adults. *Vaccine* 2012; 30(37): 5482-86. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.06.069. Epub 2012 Jul 6.
- [24] Siberry GK, Williams PL, Lujan-Zilbermann J, *et al.* Phase I/II, Open-Label Tsiberry gk 2010rial of Safety and Immunogenicity of Meningococcal (Groups A, C, Y, and W-135) Polysaccharide Diphtheria Toxoid Conjugate Vaccine in Human Immunodeficiency Virus-Infected Adolescents. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29(5): 391-96.
Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2868314/pdf/nihms-172599.pdf> (consulté le 23/07/2014).
- [25] Lujan-Zilbermann J, *et al.* Immunogenicity and safety of 1 vs 2 doses of quadrivalent meningococcal conjugate vaccine in youth infected with human immunodeficiency virus. *J Pediatr* 2012;161:676-81).
Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3434315/pdf/nihms371617.pdf> (consulté le 23/07/2014).

- [26]. Siberry GK, *et al.* Safety and immunogenicity of quadrivalent meningococcal conjugate vaccine in 2- to 10-year-old human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J.* 2012; 31(1): 47–52.
Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3252429/pdf/nihms330650.pdf> (consulté le 23/07/2014).
- [27] Haut Conseil de la santé publique. Avis relatif aux recommandations de vaccination contre les infections invasives à méningocoque C au-delà de 24 ans, notamment chez les hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes (HSH). 7 novembre 2014.
Disponible sur <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=474> (consulté le 13/01/2015).
- [28] Dworkin MS, Ward JW, Hanson DL, *et al.* Pneumococcal disease among human immunodeficiency virus-infected persons: incidence, risks factors, and impact of vaccination. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 794-800.
Disponible sur <http://cid.oxfordjournals.org/content/32/5/794.full.pdf+html> (consulté le 23/07/2014).
- [29] Barry PM, Zetola N, Keruly JC, *et al.* Invasive pneumococcal disease in a cohort of HIV-infected adults: incidence and risk factors, 1990-2003. *AIDS* 2006; 20: 437-44.
- [30] Saindou M, Chidiac C, Miaillhes P, *et al.* Pneumococcal pneumonia in HIV-infected patients by antiretroviral therapy periods. *HIV Medicine* 2008; 9: 203-7.
- [31] Grau I, Ardanuy C, Linares J, *et al.* Trends in mortality and antibiotic resistance among HIV- infected patients with invasive pneumococcal disease. *HIV Medicine* 2009; 10: 488-95.
- [32] Prevenar 13®. Résumé des caractéristiques du produit
Disponible sur http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001104/WC500057247.pdf (consulté le 23/07/2014).
- [33] Penaranda M, Falco V, Payeras A, *et al.* Effectiveness of polysaccharide pneumococcal vaccine in HIV-infected patients: a case-control study. *Clin Infect Dis* 2007; 45: e82-7.
Disponible sur <http://cid.oxfordjournals.org/content/45/7/e82.full.pdf+html> (consulté le 23/07/2014).
- [34] French N, Nakiyingi J, Carpenter LM, *et al.* 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in HIV-1-infected Ugandan adults: double-blind, randomised and placebo controlled trial. *Lancet* 2000; 355(9221): 2106-11.
- [35] Pedersen RH, Lohse N, Østergaard L, *et al.* The effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccination in HIV-infected adults: a systematic review. *HIV Medicine* 2011; 12: 323-33.
- [36] Lesprit P, Pedrono G, Molina JM, *et al.* Immunological efficacy of a prime-boost pneumococcal vaccination in HIV-infected adults. *AIDS* 2007; 21: 2425-34.
- [37] French N, Gordon SB, Mwalukomo T, *et al.* A trial of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in HIV-infected adults. *N Engl J Med.* 2010; 362(9): 812-22.
- [38] Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, *et al.* HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med.* 2011; 365(17): 1576-85.
- [39] Levin MJ, Moscicki AB, Song LY, *et al.* Safety and immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) vaccine in HIV-infected children 7 to 12 years old. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010; 55(2): 197-204.

- [40] Wilkin T, Lee JY, Lensing SY, *et al.* Safety and Immunogenicity of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in HIV-1–Infected Men. *J Infect Dis* 2010; 202(8): 1246-53.
Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3118428/pdf/nihms285476.pdf> (consulté le 23/07/2014).
- [41] Kojic EM, Minhee Kang M, Michelle S. Cespedes MS, *et al.* Immunogenicity and Safety of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in HIV-1–Infected Women. *Clin Infect Dis.* 2014, 59, 127-135.
- [42] Denny L, *et al.* Safety and immunogenicity of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in HIV-positive women in South Africa: A partially-blind randomized placebo-controlled study. *Vaccine* 2013; 31: 5745-53.
- [43] Fine AD, Bridges CB, De Guzman AM, *et al.* Influenza A among patients with human immunodeficiency virus: an outbreak of infection at a residential facility in New York city. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 1784-91.
Disponible sur <http://cid.oxfordjournals.org/content/32/12/1784.full.pdf+html> (consulté le 23/07/2014).
- [44] Klein MB, Lu Y, DelBalso L, *et al.* Influenzavirus infection is a primary cause of febrile respiratory illness in HIV-infected adults, despite vaccination. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 234-40.
Disponible sur <http://cid.oxfordjournals.org/content/45/2/234.full.pdf+html> (consulté le 23/07/2014).
- [45] Lin JC, Nichol KL. Excess mortality due to pneumonia or influenza during influenza seasons among persons with acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Intern Med*, 2001; 161: 441-46.
- [46] Neuzil KM, Coffey CS, Mitchel EF, *et al.* Cardiopulmonary hospitalizations during influenza season in adults and adolescents with advanced HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 34: 304-7.
- [47] Kunisaki KM, Janoff EN. Influenza in immunosuppressed populations: a review of infection frequency, morbidity, mortality, and vaccine responses. *Lancet Infect Dis.* 2009; 9(8): 493-504.
Disponibles sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2775097/pdf/nihms-133861.pdf> (consulté le 23/07/2014).
- [48] Tasker SA, Treanor JJ, Paxton WB, *et al.* Efficacy of influenza vaccination in HIV-infected persons. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1999; 131: 430-33.
- [49] Anema A, Mills E, Montaner J, Brownstein JS, Cooper C. Efficacy of influenza vaccination in HIV-positive patients: a systematic review and meta-analysis. *HIV Medicine* 2008; 9(1): 57-61.
Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0026807/> (consulté le 23/07/2014).
- [50] Madhi SA, Maskew M, Koen A, *et al.* Trivalent inactivated influenza vaccine in African adults infected with human immunodeficient virus: double blind, randomized clinical trial of efficacy, immunogenicity, and safety. *Clin Infect Dis.* 2011; 52(1): 128-37.
Disponible sur <http://cid.oxfordjournals.org/content/52/1/128.full.pdf+html> (consulté le 23/07/2014).
- [51] Skiest DJ, Machala T. Comparison of the effects of acute influenza and influenza vaccination on HIV viral load and CD4 cell counts. *J Clin Virol*, 2003, 26: 307-15.

- [52] Launay O, Grabar S, Gordien E, *et al.* Immunological Efficacy of a Three-Dose Schedule of Hepatitis A Vaccine in HIV-infected Adults: HEPAVAC Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; 49: 272-75.
- [53] Sudjaritruk T, Sirisanthana T, Sirisanthana V. Antibody responses to hepatitis A virus vaccination in Thai HIV-infected children with immune recovery after antiretroviral therapy. *Pediatr Infect Dis J*, 2011; 30(3): 256-59.

CHAPITRE 2

VACCINATION POUR LES PATIENTS TRANSPLANTÉS D'ORGANE SOLIDE OU EN ATTENTE DE TRANSPLANTATION

Il existe, chez tous les patients transplantés d'organe solide, une diminution de l'immunogénicité des vaccins qui est fonction de l'importance de l'immunodépression, du type d'organe transplanté et du vaccin administré.

L'immunodépression est considérée comme maximale dans les six mois qui suivent la transplantation [1]. Elle est moins importante après une transplantation rénale, plus marquée après une transplantation cardiaque ou hépatique, et maximale après une transplantation pulmonaire ou de l'intestin grêle.

Tout doit être fait pour que le futur transplanté soit à jour de ses vaccinations selon les recommandations du calendrier vaccinal en vigueur [2]. Trop peu d'enfants (20 à 30 %) et d'adultes sont à jour de leurs vaccinations avant transplantation, du fait de la pathologie chronique sous-jacente, d'hospitalisations fréquentes, mais aussi des opportunités manquées dans les périodes qui autoriseraient ces vaccinations. La mise à jour du calendrier vaccinal est une responsabilité conjointe du médecin traitant et de l'équipe spécialisée qui prend en charge le patient dans le cadre du bilan pré-transplantation.

En effet, la réponse immunitaire déjà diminuée en cas de pathologie rénale ou hépatique chronique sera très faible chez les patients transplantés. En revanche, si la vaccination a été pratiquée avant la transplantation, les rappels pratiqués après transplantation seront plus immunogènes. Des programmes de vaccination accélérés peuvent être envisagés si nécessaire chez les patients en attente de transplantation.

De même, la période pré-transplantation constitue une occasion d'évaluation du statut et de mise à jour du calendrier vaccinal de l'entourage proche du futur transplanté (cf. chapitre spécifique).

Le risque de rejet de greffe suite à une vaccination est un risque théorique. Une étude réalisée chez des patients transplantés cardiaques met en évidence une augmentation des infiltrats lymphocytaires T myocardiques après vaccination antigrippale, sans traduction clinique [3]. Aucune autre étude n'a mis en évidence de relation entre vaccination et rejet [4]. En revanche, le lien entre infection (grippe notamment) et rejet est établi [5] ; pour ce vaccin, la balance bénéfice/risque est donc favorable.

Les vaccinations doivent être évitées dans un délai de six mois après la transplantation, période au cours de laquelle le degré d'immunodépression, et le risque de devoir la majorer à l'occasion d'épisodes de rejet, est le plus élevé.

Les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués chez les patients transplantés d'organe solide (adultes et enfants), en raison d'un risque augmenté de survenue de maladie vaccinale [1,6]. Leur administration doit être envisagée, si nécessaire, dans le cadre du bilan pré-greffe [1,6]. L'administration des vaccins vivants doit être réalisée dans un délai minimum de quatre semaines avant la greffe.

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 polysodique 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.

1 - LES VACCINS VIVANTS ATTÉNUÉS

1.1 - Vaccination contre la tuberculose

La vaccination par le BCG est contre indiquée chez le patient immunodéprimé (enfant et adulte) en raison du risque de bécécite loco-régionale ou généralisée.

Elle est contre-indiquée chez le patient transplanté ou en attente de transplantation.

1.2 - Vaccination contre la rougeole, la rubéole et les oreillons

La rougeole est particulièrement sévère chez la personne immunodéprimée, avec un risque plus élevé de formes encéphalitiques [7], en particulier chez le patient transplanté rénal [8].

- **Avant transplantation et en l'absence de contre indication au vaccin**, il est recommandé chez l'enfant comme chez l'adulte, de mettre à jour la vaccination rougeole-oreillons-rubéole (ROR) :
 - pour les patients n'ayant jamais été vaccinés et en l'absence de rougeole documentée : administration de deux doses de vaccin ROR ;
 - pour les patients n'ayant reçu qu'une dose de vaccin ROR : réalisation d'une seconde dose.

Le délai entre les deux doses de vaccin est au minimum de quatre semaines. Le délai minimal entre la vaccination et la transplantation est de quatre semaines.

L'âge de la vaccination contre la rougeole par le vaccin monovalent, peut être avancé à l'âge de 6 mois en cas de probabilité forte de transplantation avant l'âge de 1 an. Dans tous les autres cas, la première dose doit être réalisée à 12 mois, conformément au calendrier vaccinal en vigueur.

➤ **Après transplantation d'organe solide, la vaccination ROR est contre-indiquée quel que soit l'âge**

Une perte des anticorps peut se voir en post-transplantation. Ainsi dans une étude réalisée chez des patients transplantés d'organe, immunisés contre la rougeole avant transplantation, une disparition des anticorps rougeoleux étaient observée chez 22 % des patients dans les six mois suivant la transplantation [9]. Dans ce contexte, l'administration d'immunoglobulines polyvalentes par voie intraveineuse à l'hôpital, est recommandée en cas d'exposition à un cas de rougeole documenté d'un patient transplanté et ce quel que soit son statut vaccinal vis-à-vis de la rougeole [5].

1.3 - Vaccination contre la varicelle

La varicelle reste une cause importante d'hospitalisation et de maladie sévère chez les enfants transplantés [10].

➤ **Avant transplantation d'organe solide**

Le vaccin peut être administré dès l'âge de 9 mois. Les patients sans antécédent de varicelle (ou dont l'histoire est douteuse) et dont la sérologie est négative, doivent être vaccinés contre la varicelle avant la greffe, par deux doses de vaccin administrées à au moins un mois d'intervalle. La seconde dose doit être administrée au moins quatre semaines avant la transplantation.

Chez les enfants immunisés en pré-transplantation, une perte des anticorps peut s'observer en post-transplantation. Ainsi, dans une étude conduite chez 704 enfants immunisés avant la greffe rénale, la persistance des anticorps était observée chez 62 % d'entre eux à un an et chez 42 % à dix ans après la transplantation. Les cas de varicelle n'ont été observés que chez les enfants n'ayant pas séroconverti ou ayant perdu leurs anticorps [11].

En l'absence d'antécédents de varicelle, la vaccination contre la varicelle (deux doses espacées d'au moins 4 semaines) doit être proposée dès l'âge de 9 mois à la fratrie des enfants en attente de transplantation ainsi qu'aux enfants des patients adultes en attente de transplantation (cf. chapitre spécifique).

➤ **Après transplantation d'organe solide**

Chez l'adulte transplanté, le vaccin contre la varicelle est contre-indiqué après transplantation en raison du risque de varicelle vaccinale.

La vaccination contre la varicelle de l'entourage non immun reste recommandée en post transplantation. Le contact avec le patient transplanté ne devra être évité qu'en cas d'éruption post vaccinale (cf. chapitre spécifique).

Chez l'enfant transplanté, les données concernant la vaccination contre la varicelle sont peu nombreuses, ne permettant pas en l'état actuel des connaissances de recommander cette vaccination. Chez des enfants transplantés rénaux recevant un traitement immunosuppresseur associant corticostéroïde, ciclosporine et azathioprine, le taux de séroconversion après une injection de vaccin allait de 59 % après huit semaines à 85 % à six mois [12]. Chez ceux qui ont été suivis plus de deux ans, 76 % gardaient des anticorps à des titres protecteurs. Dans une autre étude réalisée chez des enfants transplantés rénaux séronégatifs ou ayant des taux

d'anticorps bas, la vaccination contre la varicelle s'est avérée bien tolérée avec une séroconversion dans 66 % des cas et des titres d'anticorps stables à long terme [13]. Deux autres études réalisées chez des enfants transplantés hépatiques ont inclus respectivement 16 et 36 enfants non immunisés contre le VZV [14,15]. Dans ces deux études, le vaccin était immunogène et bien toléré.

Après exposition au virus de la varicelle d'un patient transplanté, quel que soit son statut sérologique ou vaccinal vis-à-vis du VZV, l'administration d'immunoglobulines spécifiques (administrées par voie intraveineuse et disponibles uniquement en Autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative à l'hôpital) est recommandée le plus rapidement possible et au plus tard dans les 96 heures suivant l'exposition.

1.4 - Vaccination contre la grippe saisonnière avec le vaccin vivant atténué

Chez l'enfant et l'adolescent transplantés d'organe solide, le vaccin grippal vivant atténué est contre-indiqué.

1.5 - Vaccination contre les infections à rotavirus

En 2015, la vaccination contre les infections à rotavirus n'est pas inscrite au calendrier vaccinal en vigueur et n'est donc pas remboursée.

En cas de vaccination en pré-transplantation, l'excrétion virale est susceptible de se prolonger plusieurs semaines mais la signification clinique et les risques d'une telle excrétion sont à l'heure actuelle inconnus. Le vaccin n'est donc pas recommandé.

Chez l'enfant transplanté d'organe solide (y compris en cas de transplantation intestinale), la vaccination contre les infections à rotavirus est contre-indiquée.

1.6 - Vaccination contre la fièvre jaune

➤ Avant transplantation d'organe solide

En l'absence de contre-indication, une vaccination contre la fièvre jaune peut être effectuée avant la transplantation, en particulier chez les personnes originaires de zone d'endémie qui pourraient être amenées à voyager dans leur pays d'origine après la greffe. L'âge de la vaccination peut exceptionnellement être avancé à 6 mois.

➤ Après transplantation d'organe solide

Le vaccin contre la fièvre jaune est contre-indiqué chez les patients transplantés d'organes en raison du risque de survenue d'une maladie viscérale post-vaccinale proche de celle qu'entraîne le virus sauvage.

Chez les personnes transplantées antérieurement vaccinées, il est possible de doser les anticorps neutralisants anti-amarils et de considérer comme protecteur un titre d'anticorps neutralisants supérieur à 10 U/l. Dans cette situation particulière, il est licite d'établir un certificat de contre-indication à la vaccination contre la fièvre jaune pour permettre l'entrée dans un territoire l'exigeant à la frontière. En l'absence d'immunité protectrice, un voyage dans un pays d'endémie est déconseillé.

2 - LES VACCINS INACTIVÉS ET SOUS-UNITAIRES

2.1 - Vaccination contre la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite et la coqueluche

Ces infections ne semblent ni plus graves ni plus fréquentes chez le patient transplanté d'organe solide que dans la population générale.

Les données concernant ces vaccins chez les patients transplantés d'organe solide sont peu nombreuses mais montrent qu'ils sont bien tolérés dans cette population. En revanche, l'immunogénicité est moins bonne que dans la population générale, en particulier pour la valence diphtérique [17-19]. Les rappels sont bien tolérés et immunogènes chez les patients transplantés rénaux complètement primo-vaccinés avant la transplantation [19]. Toutefois, les taux d'anticorps antidiphtériques diminuent rapidement dans les 12 mois qui suivent la transplantation. Chez l'adulte transplanté, les rappels sont recommandés tous les 10 ans [6]. En cas de voyage dans des pays à risque de diphtérie, des rappels plus rapprochés peuvent être proposés, après dosage des titres d'anticorps indiquant des taux résiduels non protecteurs [6].

2.2 - Vaccination contre les infections invasives à *Haemophilus influenzae* de type b (Hib)

Les enfants sont à risque d'infection invasive à *Haemophilus influenzae* de type b (Hib) jusqu'à l'âge de 5 ans. Il n'y a pas de données d'immunogénicité du vaccin Hib chez les enfants transplantés. Chez des enfants en dialyse péritonéale, un titre d'anticorps protecteur est obtenu chez 90 % d'entre eux avec une baisse rapide des titres en anticorps chez 20 % des patients [20].

Il n'y a pas d'effet indésirable local ou général, rapporté [21].

Les enfants ayant eu une transplantation d'organe doivent être immunisés suivant les recommandations générales. Certaines pathologies conduisant à une transplantation hépatique s'accompagnent d'une asplénie anatomique ou fonctionnelle. Dans ces cas, une dose de vaccin Hib conjugué après l'âge de 5 ans peut être envisagée chez les patients non vaccinés au préalable (cf. chapitre Asplénie).

2.3 - Vaccination contre les infections à pneumocoque

Les infections à pneumocoque sont plus fréquentes chez le patient transplanté d'organe solide que dans la population générale. Les données disponibles montrent des incidences plus élevées chez les patients transplantés cardiaques (36/1000 patient-années) et rénaux (28/1000 patient-années) que dans la population générale (0,24/1000 patient-années) [22,23].

Les données disponibles avec le vaccin polysidique non conjugué montrent une immunogénicité diminuée et une baisse plus rapide des anticorps après vaccination chez les patients transplantés d'organe solide et chez les patients insuffisants rénaux [24].

Dans une étude réalisée chez des enfants atteints d'insuffisance rénale chronique (IRC) ou transplantés rénaux [25] avec le vaccin non conjugué 23-valent, un doublement du titre des anticorps mesuré un mois après la vaccination était observé respectivement chez 76 % (IRC) et 61 % (transplantés) des enfants. La majorité des patients gardaient une immunité protectrice un an après la vaccination [25].

Concernant le vaccin pneumococcique conjugué, les données chez l'enfant transplanté sont peu nombreuses. Dans une étude réalisée chez des enfants transplantés d'organe âgés de 2 à 10 ans (non vaccinés préalablement par le vaccin conjugué heptavalent), deux injections de vaccin heptavalent étaient suivies d'une injection du vaccin polysidique non conjugué 23-valent deux mois plus tard. Le vaccin conjugué était immunogène et bien toléré. Les

patients ne semblaient pas bénéficier de la seconde dose du vaccin conjugué heptavalent ou de l'administration du vaccin non conjugué 23-valent [26].

Il n'y a pas d'expérience rapportée avec le vaccin conjugué 13-valent.

Etant donné la démonstration d'une meilleure immunogénicité du vaccin conjugué et du risque d'hyporéactivité induit par le vaccin non conjugué, il est proposé d'utiliser une stratégie associant le vaccin conjugué puis le vaccin non conjugué avec un intervalle minimum de deux mois entre les deux.

La vaccination contre les infections invasives à pneumocoque est fortement recommandée pour tous les patients transplantés d'organe solide. Elle doit être réalisée si possible avant la transplantation.

- **Pour les enfants avant l'âge de 2 ans** : vaccination par le vaccin polysidique conjugué 13-valent : schéma renforcé par 3 injections 3+1 à M2, M3, M4 et un rappel à 11 mois.
- **Pour les enfants âgés de 2 à 5 ans non vaccinés préalablement** : vaccination par deux doses de vaccin polysidique conjugué 13-valent administrées avec un intervalle de huit semaines suivies d'une dose de vaccin polysidique non conjugué 23-valent au moins deux mois après la dernière dose de vaccin 13-valent.
- **Pour les enfants âgés de plus de 5 ans et pour les adultes** : étant donné la démonstration d'une meilleure immunogénicité du vaccin conjugué et du risque d'hyporéactivité induit par le vaccin non conjugué, la recommandation actuelle est d'administrer une dose de vaccin polysidique conjugué 13-valent, suivie d'une dose de vaccin polysidique non conjugué 23-valent au moins deux mois après.

A ce jour, des données complémentaires sont nécessaires avant de recommander des injections supplémentaires.

La vaccination préalable par un vaccin polysidique conjugué permettrait d'éviter le phénomène d'hyporéponse observé lors d'administrations successives de vaccins polysidiques non conjugués. L'utilisation en rappel d'un vaccin non conjugué 23-valent permet d'élargir la couverture sérotypique. Il n'existe pas à l'heure actuelle de donnée clinique permettant d'évaluer le bénéfice apporté par un tel élargissement.

Les recommandations sont donc susceptibles d'être modifiées dans l'avenir, en fonction des données disponibles.

2.4 - Vaccination contre la grippe saisonnière avec le vaccin inactivé

Chez les patients adultes transplantés d'organe solide, la grippe est responsable d'un nombre plus élevé de complications pulmonaires et extra-pulmonaires potentiellement létales que dans la population générale et peut entraîner le rejet du greffon [3,27]. L'immunogénicité de la vaccination antigrippale est diminuée chez le patient transplanté d'organe solide de façon plus ou moins importante en fonction du traitement immunosuppresseur en cours et de l'ancienneté de la transplantation au moment de la vaccination [28-30].

Chez les enfants transplantés hépatiques ou rénaux, la vaccination antigrippale est immunogène [31,32].

Dans deux séries pédiatriques, les réponses vaccinales sont comparables à celles des adultes [33,34]. D'une façon générale, la vaccination contre la grippe est bien tolérée.

La vaccination antigrippale annuelle est fortement recommandée chez tous les patients en attente de transplantation et après transplantation d'organe solide, ainsi que pour leur entourage (familial ou soignant).

Le vaccin grippal vivant est contre-indiqué chez les patients transplantés et doit être évité dans leur entourage.

Chez les patients immunodéprimés, le vaccin inactivé administré par voie intramusculaire est recommandé. Les données ne sont pas suffisantes à ce jour pour recommander la vaccination par voie intradermique.

Le schéma de vaccination est le même que pour la population générale.

2.5 - Vaccination contre l'hépatite B

En cas d'infection par le virus de l'hépatite B (VHB), le patient immunodéprimé présente un risque plus élevé de passage à la chronicité et une évolution plus rapide vers la cirrhose et l'hépatocarcinome. Il existe de plus dans certaines situations, un risque de transmission du VHB par un greffon provenant d'un donneur infecté (greffe pouvant être autorisée par mesure dérogatoire).

L'immunogénicité de la vaccination contre le VHB est fortement diminuée chez le patient transplanté d'organe solide mais également chez le patient insuffisant rénal et chez le patient cirrhotique.

➤ Chez l'adulte

Avec un schéma à trois injections double dose, le taux de réponse est de l'ordre de 55 à 76 % chez les patients hémodialysés [35], et seulement de l'ordre de 30 à 50 % chez les patients en attente de transplantation hépatique avec une baisse rapide du taux des anticorps anti-HBs après la vaccination [36].

Après transplantation, le taux de séroconversion est de l'ordre de 7 à 23 % avec un schéma à trois injections double dose chez les patients transplantés hépatiques [37] et de 36 % après quatre injections à double dose (0, 1, 2 et 6 mois) chez les patients transplantés rénaux [38].

Il est donc recommandé de vacciner le plus précocement possible dans l'évolution de leur maladie, tous les patients candidats à une transplantation et ne possédant pas de marqueur de l'hépatite B. En cas de cirrhose ou d'insuffisance rénale, le schéma vaccinal recommandé repose sur quatre injections du vaccin hépatite B à double dose (40 µg chez l'adulte), réalisées à 0, 1, 2 et 6 mois. Si le taux d'anticorps anti-HBs mesuré un mois après la fin du schéma vaccinal est inférieur à 10 mUI/mL, une voire deux injections double dose supplémentaires sont recommandées en fonction de la réponse anticorps à la première dose supplémentaire.

Un schéma de vaccination accéléré est possible à J0, J7 ou J10 selon le vaccin, J21 avec un rappel 12 mois après la première injection [39].

Chez les patients transplantés d'organe solide, la vaccination est recommandée chez les patients non immuns et doit être réalisée à partir du 6ème mois suivant la transplantation. Le schéma vaccinal recommandé repose sur quatre injections double dose (40 µg chez l'adulte) du vaccin hépatite B administrées à 0, 1, 2 et 6 mois. Si le taux d'anticorps anti-HBs mesuré un mois après la fin du schéma vaccinal est inférieur à 10 mUI/mL, une ou deux injections supplémentaires double dose administrées à un mois d'intervalle, sont recommandées en fonction de la réponse anticorps à la première dose supplémentaire. En cas de non réponse à l'issue de six doubles doses, un avis spécialisé en vaccinologie est requis.

Chez les patients exposés au risque d'infection par le virus de l'hépatite B, il est également recommandé de surveiller le taux d'anticorps anti-HBs une fois par an, et d'effectuer une injection de rappel lorsque le taux d'anticorps anti-HBs devient inférieur à 10 mUI/mL.

➤ **Chez l'enfant**

L'immunisation des enfants insuffisants rénaux ou insuffisants hépatiques comporte trois doses (20 µg) respectivement à 0, 1 et 6 mois. Un mois après la troisième dose, les anticorps anti-HBs doivent être dosés :

- chez les non-répondeurs, il est recommandé d'administrer si besoin jusqu'à trois doses supplémentaires espacées d'au moins un mois ;
- chez les répondeurs, il est recommandé de doser les anticorps une fois par an et de faire une dose de rappel si les anticorps anti-HBs sont inférieurs à 10 UI/l.

En cas de non-réponse à l'issue de six doses, un avis spécialisé en vaccinologie est requis.

Tous les enfants candidats à une greffe doivent avoir un dosage des anticorps anti-HBs et en l'absence d'immunité, bénéficier d'une vaccination avant la transplantation.

Chez les enfants transplantés d'organe solide, la vaccination est recommandée chez les patients non immuns et doit être réalisée à partir du 6^{ème} mois suivant la transplantation.

Le schéma recommandé comporte trois doses respectivement à 0, 1 et 6 mois (20 µg). Un mois après la 3^{ème} dose, les anticorps anti-HBs doivent être dosés :

- chez les non-répondeurs, il est recommandé d'administrer si besoin jusqu'à trois doses supplémentaires espacées d'au moins un mois ;
- chez les répondeurs, il est recommandé de doser les anticorps une fois par an et de faire une dose de rappel si les anticorps anti-HBs sont inférieurs à 10 UI/l.

2.6 - La vaccination contre l'hépatite A

Chez le patient cirrhotique en attente de transplantation hépatique, l'immunogénicité de la vaccination contre le VHA peut être plus faible que chez la personne immunocompétente : 66 % de séroconversion chez des sujets présentant une cirrhose décompensée contre 99 % chez les personnes immunocompétentes [40]. Trois études d'immunogénicité de la vaccination contre l'hépatite A ont été réalisées chez des patients transplantés de foie et de rein [41,42]. La proportion de patients transplantés hépatiques ayant présenté une séroconversion varie entre 0 % et 40 % après une injection et 0 % et 97,4 % après la deuxième injection.

Il n'existe pas de données particulières chez l'enfant transplanté d'organe solide. Le vaccin est recommandé à partir de l'âge de 12 mois pour les enfants ayant une maladie chronique du foie.

En dehors de tout contexte de voyage, les patients non immuns doivent être vaccinés contre le VHA le plus tôt possible au cours de l'évolution de la maladie hépatique par le schéma vaccinal standard (deux injections à 6 mois d'intervalle) [43].

La mesure du titre des anticorps anti-VHA un mois après la seconde dose, voire après la première injection en cas de départ imminent en zone d'endémie, peut permettre de proposer des immunisations supplémentaires en cas de titre < 20 mUI/ml [6].

En l'absence de séroconversion, un avis spécialisé en vaccinologie est requis.

La surveillance sérologique est recommandée car la proportion de personnes protégées parmi les répondeurs (100 %) diminue au cours du temps : 59,3 % dans les deux ans après une primo-vaccination chez des patients transplantés hépatiques et 26,1 % chez des patients transplantés rénaux, permettant de proposer des injections de rappel supplémentaires en cas de baisse des anticorps en dessous du seuil de protection [41].

2.7 - Vaccination contre les infections à papillomavirus humain (HPV)

Chez les patients transplantés d'organe solide, l'incidence des infections à HPV est environ 17 fois plus élevée que chez les personnes immunocompétentes, avec un risque plus élevé d'évolution vers des lésions tumorales ano-génitales [44]. A ce jour, deux vaccins inactivés sont disponibles permettant chez les sujets immunocompétents de diminuer l'incidence et la persistance de l'infection à HPV, et réduisent la survenue des lésions pré-cancéreuses génitales. L'efficacité de ces vaccins chez les patients transplantés reste à évaluer.

En post-transplantation, deux études montrent une immunogénicité satisfaisante [45], particulièrement lorsque la vaccination est réalisée chez l'adolescente (réponse meilleure qu'à l'âge adulte) [46].

Chez les jeunes filles candidates à la transplantation, la vaccination est recommandée dès l'âge de 9 ans, âge auquel l'immunogénicité du vaccin est meilleure que lorsqu'il est réalisé plus tardivement [47].

Chez les garçons, compte tenu du risque élevé de verrues génitales, la vaccination par le vaccin quadrivalent selon un schéma à trois doses (M0-M2-M6), est recommandée à partir de l'âge de 9 ans avec un rattrapage jusqu'à l'âge de 19 ans.

Chez les adolescents transplantés non vaccinés au préalable, la vaccination HPV est recommandée avec un schéma à trois doses en l'absence de données d'immunogénicité chez le transplanté du schéma à deux doses.

2.8 - Vaccination contre les infections invasives à méningocoques (IIM)

Une étude réalisée chez 10 enfants transplantés montre une immunogénicité satisfaisante de ce vaccin [48].

- **Chez les patients transplantés d'organe solide ou en attente de transplantation**, le vaccin méningococcique C conjugué est recommandé chez tous les nourrissons âgés de 12 à 24 mois avec un rattrapage de cette vaccination systématique jusqu'à l'âge de 24 ans révolus par un **schéma à une dose**.
- **Chez les patients présentant une asplénie fonctionnelle ou anatomique ou un déficit en complément ou en properdine** (cf. chapitre spécifique), le vaccin méningococcique B est recommandé selon le schéma de l'AMM et les vaccins quadrivalents conjugués A,C,Y,W à partir de l'âge de 1 an (en fonction de l'AMM) avec un schéma à deux doses espacées de 6 mois.
- Il n'y a pas de recommandation de vaccination par le vaccin méningococcique B en dehors des populations ciblées dans le cadre de situations spécifiques.

Tableau 2 - Récapitulatif des recommandations vaccinales pour les patients transplantés d'organe solide ou en attente de transplantation

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 VIVANTS ATTÉNUÉS</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ BCG ➤ Rougeole-oreillons-rubéole ➤ Varicelle ➤ Rotavirus ➤ Grippe saisonnière (vaccin vivant, par voie nasale) ➤ Fièvre jaune 	<p>Contre-indiqué</p> <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>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>Non recommandé</p> <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>Uniquement pour les patients sans immunosuppresseur</p> <p>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.</p> <p>Schéma : 1 injection avec contrôle de la réponse anticorps.</p>	<p>Contre-indiqué</p> <p>Contre-indiqué</p> <p>Contre-indiqué</p> <p>Contre-indiqué</p> <p>Contre-indiqué</p> <p>Contre-indiqué</p> <p>Contre-indiqué</p>

VACCINS INACTIVÉS ET SOUS-UNITAIRES		
➤ Diphtérie-tétanos-polio-coqueluche acellulaire (dTPaC)	Mêmes recommandations qu'en population générale	Mêmes recommandations qu'en population générale. Chez l'adulte, rappel dTP tous les 10 ans. 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.
➤ <i>Haemophilus influenzae</i> de type b	Mêmes recommandations qu'en population générale	Mêmes recommandations qu'en population générale
➤ Hépatite B	<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 : 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 4^{ème} double dose à 6 mois.</p>	<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 : - 2 injections à 20µg espacées d'un mois, rappel à 6-12 mois.</p> <p>Chez l'adulte : - 3 injections à 40µg espacées d'un mois et 4^{ème} double dose à 6 mois.</p>
➤ Méningocoque conjugué		
- Méningocoque C	Vaccination systématique jusqu'à l'âge de 24 ans révolus : 1 dose.	Vaccination systématique jusqu'à l'âge de 24 ans révolus : 1 dose.
- Méningocoque B	Selon les recommandations du calendrier vaccinal en vigueur.	Selon les recommandations du calendrier vaccinal en vigueur.
- Méningocoque A,C,Y,W	<p>Dès l'âge autorisé par les AMM (1 an pour le Nimenrix® et 2 ans pour le Menvéo®), si : - asplénie ; - déficit en complément et en properdine ;</p> <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 : - asplénie ; - déficit en complément et en properdine ;</p> <p>Schéma à 2 doses espacées de 6 mois</p>

<p>➤ Pneumocoque</p>	<p>Pour tous les patients (enfants et adultes) Schémas vaccinaux : Chez le nourrisson avant l'âge de 2 ans</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vaccination par le vaccin conjugué 13-valent : schéma renforcé par 3 injections 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 au moins deux mois après la dernière dose de vaccin 13-valent. <p>Chez l'enfant âgé de 2 à 5 ans non préalablement vacciné</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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. <p>Chez l'enfant âgé de plus de 5 ans et l'adulte :</p> <p>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.</p>	<p>Pour tous les patients (enfants et adultes). Schémas vaccinaux : Chez le nourrisson avant l'âge de 2 ans</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vaccination par le vaccin conjugué 13-valent : schéma renforcé par 3 injections 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 au moins deux mois après la dernière dose de vaccin 13-valent. <p>Chez l'enfant âgé de 2 à 5 ans non préalablement vacciné</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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. <p>Chez l'enfant âgé de plus de 5 ans et l'adulte :</p> <p>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.</p>
<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>

<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>
----------------------------	--	--

* Les vaccins seront réalisés dans un délai minimal de 6 mois après la transplantation.

Références

- [1] Guidelines for vaccination of solid organ transplant candidates and recipients. *Am J Transplant* 2004; 4 Suppl 10:160-63.
- [2] Verma A, Wade JJ. Immunization issues before and after solid organ transplantation in children. *Pediatr Transplant*. 2006 Aug; 10(5): 536-48. Review.
- [3] Duchini A, Hendry RM, Redfield DC, Pockros PJ. Influenza infection in patients before and after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2000; 6: 531-42.
- [4] Choy BY, Peiris JS, Chan TM, *et al*. Immunogenicity of intradermal hepatitis B vaccination in renal transplant recipients. *Am J Transplant*. 2002; 2: 965-69.
- [5] Stark K, Gunther M, Schonfeld C, Tullius SG, Bienzle U. Immunisations in solid-organ transplant recipients. *Lancet* 2002; 359: 957-65.
- [6] Duchini A, Goss JA, Karpen S, Pockros PJ. Vaccinations for adult solid-organ transplant recipients: current recommendations and protocols. *Clin Microbiol Rev*. 2003; 16: 357-64.
- [7] Kaplan LJ, Daum RS, Smaron M, McCarthy CA. Severe measles in immunocompromised patients. *JAMA*. 1992; 267(9): 1237-41.
- [8] Kidd IM, Booth CJ, Rigden SP, Tong CY, MacMahon EM. Measles-associated encephalitis in children with renal transplants: a predictable effect of waning herd immunity? *Lancet*. 2003; 362(9386): 832.
- [9] Warmington L, Lee BE, Robinson JL. Loss of antibodies to measles and varicella following solid organ transplantation in children. *Pediatr Transplant*. 2005; 9(3): 311-14.
- [10] Furth SL, Sullivan EK, Neu AM, Tejani A, Fivush BA. Varicella in the first year after renal transplantation: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). *Pediatr Transplant*. 1997; 1(1): 37-42.
- [11] Broyer M, Tete MJ, Guest G, Gagnadoux MF, Rouzioux C. Varicella and zoster in children after kidney transplantation: long-term results of vaccination. *Pediatrics*. 1997; 99(1): 35-9.
- [12] Zamora I, Simon JM, Da Silva ME, Piqueras AI. Attenuated varicella virus vaccine in children with renal transplants. *Pediatr Nephrol*. 1994; 8: 190-92.
- [13] Chaves Tdo S, Lopes MH, de Souza VA, Dos Santos Sde S, Pereira LM, Reis AD, David-Neto E. Seroprevalence of antibodies against varicella-zoster virus and response to the varicella vaccine in pediatric renal transplant patients. *Pediatr Transplant*. 2005; 9(2): 192-96.
- [14] Weinberg A, *et al*. Safety and immunogenicity of varicella-zoster virus vaccine in pediatric liver and intestine transplant recipients. *Am J Transpl* 2006 Mar; 6(3): 565-68.
- [15] Posfay-Barbe KM, *et al*. Varicella-zoster immunization in pediatric liver transplant recipients: safe and immunogenic. *Am J Transpl* 2012 Nov; 12(11): 2974-85.
- [16] Haut Conseil de la santé publique. Avis relatif à la vaccination des nourrissons contre les infections à rotavirus. 29 novembre 2013.
Disponible sur <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=404> (consulté le 23/07/2014)
- [17] Balloni A, Assael BM, Ghio L, Pedrazzi C, Nebbia G, Gridelli B, Melada E, Panuccio A, Foti M, Barbi M, Luraschi C. Immunity to poliomyelitis, diphtheria and tetanus in pediatric patients before and after renal or liver transplantation. *Vaccine*. 1999;17(20-21): 2507-11.
- [18] Ghio L, Pedrazzi C, Assael BM, Panuccio A, Foti M, Edefonti A. Immunity to diphtheria and tetanus in a young population on a dialysis regimen or with a renal transplant. *J Pediatr*. 1997; 130(6): 987-89.

- [19] Enke BU, Bökenkamp A, Offner G, Bartmann P, Brodehl J. Response to diphtheria and tetanus booster vaccination in pediatric renal transplant recipients. *Transplantation*. 1997; 64(2): 237-41.
- [20] Neu AM, Lederman HM, Warady BA, Fivush BA. Haemophilus influenzae type b immunization in infants on peritoneal dialysis. *Pediatric Peritoneal Dialysis Study Consortium. Pediatr Nephrol*. 1996; 10(1): 84-5.
- [21] Sever MS, Yildiz A, Eraksoy H, Badur S, Yüksel-Onel D, Görçin B, Türk S, Erkoç R. Immune response to Haemophilus influenzae type B vaccination in renal transplant recipients with well-functioning allografts. *Nephron*. 1999; 81(1): 55-9.
- [22] Amber IJ, Gilbert EM, Schiffman G, Jacobson JA. Increased risk of pneumococcal infections in cardiac transplant recipients. *Transplantation* 1990; 49: 122-25.
- [23] Linnemann CC, Jr., First MR. Risk of pneumococcal infections in renal transplant patients. *JAMA* 1979; 241: 2619-21.
- [24] Kumar D, Humar A, Plevneshi A, et al. Invasive pneumococcal disease in solid organ transplant recipients--10-year prospective population surveillance. *Am J Transplant*, 2007, 7: 1209-14.
- [25] Furth SL, Neu AM, Case B, Lederman HM, Steinhoff M, Fivush B. Pneumococcal polysaccharide vaccine in children with chronic renal disease: a prospective study of antibody response and duration. *J Pediatr*. 1996; 128(1): 99-101.
- [26] Lin PL, *et al.* Safety and immunogenicity of the American Academy of Pediatrics--recommended sequential pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccine schedule in pediatric solid organ transplant recipients. *Pediatrics* 2005;116(1):160-67.
- [27] Vilchez RA, McCurry K, Dauber J, Lacono A, Griffith B, Fung J, Kusne S. Influenza virus infection in adult solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2002; 2: 287-91.
- [28] Duchini A, Hendry RM, Nyberg LM, Viernes ME, Pockros PJ. Immune response to influenza vaccine in adult liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2001; 7: 311-13.
- [29] Burbach G, Bienzle U, Stark K, Rayes N, Neuhaus R, Serke S, Engelmann H, Künzel W, Türk G, Neuhaus P. Influenza vaccination in liver transplant recipients. *Transplantation*. 1999; 67(5): 753-35.
- [30] Blumberg EA, Albano C, Pruett T, Isaacs R, Fitzpatrick J, Bergin J, Crump C, *et al.* The immunogenicity of influenza virus vaccine in solid organ transplant recipients. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 295-302.
- [31] Mauch TJ, Bratton S, Myers T, Krane E, Gentry SR, Kashtan CE. Influenza B virus infection in pediatric solid organ transplant recipients. *Pediatrics*. 1994; 94(2 Pt 1): 225-29.
- [32] Mack DR, Chartrand SA, Ruby EI, Antonson DL, Shaw BW Jr, Heffron TG. Influenza vaccination following liver transplantation in children. *Liver Transpl Surg*. 1996; 2(6): 431-37.
- [33] Edvardsson VO, Flynn JT, Deforest A, Kaiser BA, Schulman SL, Bradley A, Palmer J, Polinsky MS, Baluarte HJ. Effective immunization against influenza in pediatric renal transplant recipients. *Clin Transplant*. 1996; 10(6 Pt 1): 556-60.
- [34] Furth SL, Neu AM, McColley SA, Case B, Steinhoff M, Fivush B. Immune response to influenza vaccination in children with renal disease. *Pediatr Nephrol*. 1995; 9(5): 566-68.
- [35] Bruguera M, Rodicio JL, Alcazar JM, Oliver A, Del Rio G, Esteban-Mur R. Effects of different dose levels and vaccination schedules on immune response to a recombinant DNA hepatitis B vaccine in haemodialysis patients. *Vaccine* 1990; Mar;8 Suppl:S47-9; discussion S60-2.

- [36] Rosman AS, Basu P, Galvin K, Lieber CS. Efficacy of a high and accelerated dose of hepatitis B vaccine in alcoholic patients: a randomized clinical trial. *Am J Med* 1997; 103(3): 217-22.
- [37] Loinaz C, de Juanes JR, Gonzalez EM, López A, Lumbreras C, Gómez R, Gonzalez-Pinto I, Jiménez C, Garcia I, Fuertes A. Hepatitis B vaccination results in 140 liver transplant recipients. *Hepatogastroenterology* 1997; 44(13): 235-38.
- [38] Lefebure AF, Verpooten GA, Couttenye MM, De Broe ME. Immunogenicity of a recombinant DNA hepatitis B vaccine in renal transplant patients. *Vaccine* 1993; 11(4): 397-99.
- [39] Haut Conseil de la santé publique. Avis relatif aux schémas vaccinaux accélérés contre l'hépatite B par les vaccins Engerix B® 20µg et Genhevac B Pasteur® 20µg. 20 février 2014.
Disponible sur <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=409> (consulté le 13/01/2015)
- [40] Arguedas MR, Johnson A, Eloubeidi MA, Fallon MB. Immunogenicity of hepatitis A vaccination in decompensated cirrhotic patients. *Hepatology* 2001; 34: 28-31.
- [41] Gunther M, Stark K, Neuhaus R, et al. Rapid decline of antibodies after hepatitis A immunization in liver and renal transplant recipients. *Transplantation* 2001, 71: 477-79.
- [42] Stark K, Gunther M, Neuhaus R, Reinke P, Schroder K, Linnig S, Bienzle U. Immunogenicity and safety of hepatitis A vaccine in liver and renal transplant recipients. *J Infect Dis.* 1999; 180: 2014-17.
- [43] Arslan M, Wiesner RH, Poterucha JJ, Zein NN. Safety and efficacy of hepatitis A vaccination in liver transplantation recipients. *Transplantation* 2001; 72: 272-76.
- [44] Sillman FH, Sentovich S, Shaffer D. Ano-genital neoplasia in renal transplant patients. *Ann Transplant.* 1997; 2: 59-66.
- [45] Kumar D, Unger ER, Panicker G, Medvedev P, Wilson L, Humar A. Immunogenicity of quadrivalent human papillomavirus vaccine in organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2013 Sep; 13(9): 2411-7
- [46] Gomez-Lobo V, Whyte T, Kaufman S, Torres C, Moudgil A. Immunogenicity of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus L1 virus-like particle vaccine in male and female adolescent transplant recipients. *Pediatr Transplant.* 2014 May;18(3):310-5
- [47] Haut Conseil de la santé publique. Avis du 5 mai 2008 relatif à la vaccination anti-HPV des jeunes filles devant bénéficier d'une greffe.
Disponible sur http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspa20080505_HPVGreffe.pdf (consulté le 26/06/2012).
- [48] Zlamy M, Elias J, Vogel U, Frosch M, Jeller V, Cortina G, Jungraithmayr T, Prelog M. Immunogenicity of conjugate meningococcus C vaccine in pediatric solid organ transplant recipients. *Vaccine.* 2011; 29(37): 6163-66. Epub 2011 Jun 28.

CHAPITRE 3

VACCINATIONS ET PATIENTS GREFFÉS DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES

Les greffes de cellules souches hématopoïétiques (CSH) sont suivies d'une perte des divers constituants de l'immunité spécifique (lymphocytes T et B) nécessaires à l'induction d'une réponse vaccinale ou au maintien de la mémoire immunitaire vaccinale, induisant un déficit immunitaire prolongé. La reconstitution immunitaire après greffe est généralement lente. Les lymphocytes T sont présents à des taux très bas au cours des trois premiers mois post-greffe. La reconstitution se fait de façon ordonnée impliquant d'abord les lymphocytes TCD8 puis TCD4 avec des taux de CD4 généralement inférieurs à 200/mm³. Cette déplétion TCD4 est influencée par le type de greffe (plus sévère et plus prolongée en cas de greffe allogénique), l'âge du receveur, le type et l'âge du donneur (moelle osseuse hématopoïétique versus sang placentaire ; donneur apparenté *versus* donneur volontaire) et la présence d'une réaction du greffon contre l'hôte (GVH). Dans le cadre de la greffe allogénique et chez les patients âgés de moins de 18 ans, les taux de lymphocytes T CD4 dépassent 200/mm³ après 6-9 mois (3-6 mois lors des greffes géno-identiques), mais ce délai peut atteindre deux ans chez les adultes, voire plus en cas de GVH chronique (cGVH). Les cellules T naïves nécessaires à l'induction de nouvelles réponses vaccinales ne sont détectables qu'après plusieurs mois, plus précocement chez l'enfant, plus tardivement chez l'adulte et fonction des antécédents de chimiothérapie antérieurs éventuels (si greffe pour hémopathie maligne). Les lymphocytes B, absents pendant les trois premiers mois post greffe, voire six mois en cas de traitement additionnel par Rituximab, requièrent environ un an pour se reconstituer. Les anticorps dirigés contre les pathogènes rencontrés avant la greffe sont généralement présents 6-12 mois après la greffe alors que la réapparition des anticorps dirigés contre des antigènes non rencontrés avant la greffe peut requérir un an ou plus. Les greffés de CSH ont un défaut de réponse contre les antigènes polysidiques, à l'instar des jeunes enfants, et l'immunité vaccinale contre ces antigènes est plus lente à se reconstituer que celle dirigée contre des pathogènes entiers ou protéiques.

Les greffes de CSH qu'elles soient autologues ou allogéniques, entraînent une diminution/disparition des titres d'anticorps dirigés contre les maladies infectieuses à prévention vaccinale. Certaines de ces pathologies infectieuses, en particulier celles liées au pneumocoque, à l'*Haemophilus influenzae* de type b, aux virus de la grippe, de la rougeole, ou de la varicelle comportent un risque accru de gravité chez ces patients, justifiant de les vacciner ou revacciner dès que possible après la greffe de CSH et chaque fois que l'innocuité du vaccin fait attendre un rapport bénéfice/risque positif.

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.

1 - VACCINS INACTIVÉS ET SOUS-UNITAIRES

1.1 - Vaccination contre les infections invasives à pneumocoque

Les patients greffés de CSH présentent un risque élevé d'infection invasive à pneumocoque potentiellement létale. Les études épidémiologiques ont montré une incidence cumulative d'infection invasive à pneumocoque de 1 à 10 % dans les allogreffes de CSH, avec une médiane de survenue d'un an post greffe [3,4].

Deux types de vaccin pneumococcique sont commercialisés : un vaccin polysidique non conjugué 23-valent et un vaccin polysidique conjugué 13-valent.

L'immunogénicité du vaccin non conjugué 23-valent est faible chez les patients greffés de CSH surtout au cours de la première année suivant la greffe [5]. Ce vaccin pourrait par ailleurs diminuer l'immunogénicité du vaccin conjugué 13-valent administré ultérieurement [6]. En revanche une dose de vaccin non conjugué 23-valent administrée après un vaccin conjugué peut augmenter le titre final des anticorps anti-pneumococciques du vaccin conjugué [7].

Chez l'enfant greffé de CSH, un essai prospectif multicentrique a montré des taux d'anticorps protecteurs vis-à-vis des sept sérotypes contenus dans le vaccin conjugué heptavalent, après trois injections effectuées à un mois d'intervalle et un rappel à 18 mois [8]. Chez l'adulte allogreffé, un essai international réalisé avec le vaccin conjugué heptavalent a montré la non-infériorité d'un schéma comportant trois doses de vaccin conjugué administrées à un mois d'intervalle et débuté trois mois après la greffe comparativement au même schéma débuté neuf mois après la greffe [9]. Des données ont

été récemment présentées avec le vaccin conjugué 13-valent chez les adultes greffés de CSH [10].

L'AMM du vaccin conjugué 13-valent comporte un schéma à trois doses plus un rappel. Cependant le bénéfice de cette 4^{ème} dose de vaccin conjugué n'est pas démontré à ce jour en l'absence de GVH.

Ainsi, il est recommandé d'administrer le vaccin pneumococcique conjugué 13-valent suivant un schéma à trois doses à un mois d'intervalle à 3, 4 et 5 mois après la greffe.

Une 4^{ème} dose de vaccin par le vaccin non conjugué 23-valent est recommandée 12 mois après la greffe sauf en cas de cGVH où une 4^{ème} dose du vaccin conjugué 13-valent sera administrée [11].

1.2 - Vaccination contre les infections à *Haemophilus influenzae* de type b

Des infections pulmonaires et des bactériémies à *Haemophilus influenzae* de type b (Hib) ont été décrites chez les allogreffés de CSH le plus souvent dans les trois à douze mois post greffe. La vaccination par un vaccin conjugué peut induire une immunité protectrice après greffe de CSH quel que soit le traitement immunosuppresseur, l'existence ou non d'une GHV, et le délai après greffe [12]. La réponse immunitaire est moins bonne avant 6 mois post-greffe [13].

Le schéma vaccinal proposé contre les infections à Hib comporte trois doses à un mois d'intervalle à 6, 7 et 8 mois après la greffe avec un rappel à 18 mois post greffe, par analogie à ce qui est fait chez l'enfant à risque vacciné contre Hib dans la première année.

Cette recommandation est hors AMM pour les adultes et les enfants âgés de plus de 5 ans.

1.3 - Vaccin contre la grippe saisonnière avec le vaccin inactivé

La grippe est responsable d'une morbi-mortalité accrue chez les patients greffés de CSH et la vaccination est susceptible d'apporter une protection chez ces patients [14,15]. Au cours de la pandémie A(H1N1)2009, le risque de survenue de pneumopathie, de recours à la ventilation et la mortalité ont été augmentés dans cette population malgré le traitement par oseltamivir [14].

- Il est recommandé de vacciner annuellement contre la grippe tous les patients greffés de CSH à partir de six mois après la greffe. Dans les situations de risque épidémiologique particulier (par exemple, épidémie nosocomiale ou épidémie communautaire déclarée), **le vaccin peut être administré dès trois mois post-greffe**. Dans ce cas, l'administration d'une seconde dose de vaccin grippal est recommandée quatre semaines après la première dose. L'intérêt de cette deuxième dose a été montré à l'occasion de la pandémie 2009 [15,16].
- Chez les enfants âgés de moins de 9 ans, vaccinés pour la première fois, deux doses sont nécessaires espacées de quatre semaines.
- Chez l'enfant à partir de l'âge de 9 ans ou âgé de moins de 9 ans ayant déjà été vacciné contre la grippe et chez l'adulte, une seule dose de vaccin est recommandée sauf situation de risque épidémiologique particulier (cf. ci-dessus).
- **La vaccination antigrippale est recommandée annuellement à vie chez les patients greffés de CSH.**

La vaccination de l'entourage et du personnel soignant est très fortement recommandée (cf. chapitre 8).

Le vaccin vivant par voie nasale est contre-indiqué chez les patients greffés et doit être évité dans leur entourage.

1.4 - Vaccin contre les infections invasives à méningocoque

Il n'existe pas de données concernant l'épidémiologie des infections invasives à méningocoque chez les patients greffés de CSH mais le risque de survenue d'une infection chez ces patients pourrait être accru par rapport à la population générale en raison de l'asplénie fonctionnelle post-greffe de CSH.

Une seule étude a été réalisée chez l'enfant, montrant que la vaccination par le vaccin conjugué méningocoque C selon un schéma à trois doses administrées à un mois d'intervalle débuté 12 à 18 mois post greffe induit une réponse immunitaire satisfaisante [17]. Il n'y a pas de données d'immunogénicité disponibles avec d'autres schémas vaccinaux chez l'enfant greffé de CSH.,

Chez l'adulte : 44 adultes greffés ont reçu de façon randomisée soit huit mois post-greffe, soit vingt mois post-greffe, un vaccin tétravalent polysidique non conjugué méningococcique (A, C, W₁₃₅, Y). L'étude des moyennes géométriques des concentrations d'anticorps vis-à-vis des polysaccharides A et C montre une augmentation significative du titre de ces anticorps après vaccination dans les deux groupes. Six mois après la vaccination les titres d'AC ont diminué de moitié [18]. Quarante-huit patients greffés de 14,7 ans d'âge médian (9,6-25,5 ans) ont reçu un vaccin tétravalent méningococcique conjugué avec un délai médian de 2,34 ans après la greffe (de six mois à 5,2 ans). Les résultats ont été exploités pour 46 patients. Seuls 7 d'entre eux répondent aux quatre sérogroupes et 16 n'ont aucune réponse. Les réponses aux sérogroupes A, C, Y, W₁₃₅ sont respectivement de 52 %, 30 %, 46 % et 33 %. Huit des 16 patients recevant une seconde administration de vaccin ont une réponse anticorps aux quatre sérogroupes [19].

Il n'existe pas actuellement de données d'immunogénicité dans la population spécifique des patients greffés de CSH concernant le vaccin contre le méningocoque du groupe B. Cependant, compte tenu du risque d'IIM chez ces patients, ce vaccin est recommandé dans cette population.

En raison de la fréquence des infections invasives à méningocoque, **il est recommandé de vacciner les enfants à partir de l'âge de 1 an et les adultes greffés de CSH :**

- le vaccin méningocoque B est recommandé selon le schéma de l'AMM et les vaccins quadrivalents conjugués A,C,Y,W (en fonction de l'AMM) avec un schéma à deux doses espacées de six mois.

1.5 – Vaccination contre le tétanos et la diphtérie

La perte d'immunité spécifique est documentée pour ces vaccins nécessitant une re-vaccination en post-greffe [20].

Pour assurer une immunogénicité suffisante, il est recommandé d'utiliser une combinaison vaccinale comportant la valence diphtérique à concentration normale (vaccin pédiatrique) dont la tolérance chez l'adulte immunodéprimé est satisfaisante. L'immunogénicité est comparable que la vaccination soit débutée 6 mois ou 18 mois après la greffe [21].

Le schéma de vaccination proposé contre le tétanos et la diphtérie comporte trois doses à un mois d'intervalle ; il sera débuté 6 à 12 mois après la greffe et un rappel sera effectué un an plus tard soit 18-24 mois post greffe. Les rappels doivent se faire ensuite selon le calendrier vaccinal en vigueur.

1.6 - Vaccination contre la poliomyélite

L'immunité contre la polio est rapidement perdue après greffe de CSH.

Le schéma vaccinal proposé contre la polio comporte trois doses à un mois d'intervalle, le schéma étant débuté 6 à 12 mois après la greffe avec un rappel un an plus tard soit 18-24 mois post-greffe.

Le vaccin vivant (qui n'est pas commercialisé en France) est strictement contre-indiqué y compris dans l'entourage.

1.7 - Vaccination contre la coqueluche

Les adultes et les adolescents sont devenus le réservoir principal de *Bordetella pertussis*. La vaccination des adultes est recommandée dans le but de diminuer l'impact de cette maladie chez le nourrisson.

Chez les patients greffés de CSH quel que soit l'âge, la vaccination est recommandée en utilisant le vaccin coquelucheux acellulaire à concentration normale (vaccin pédiatrique). Cette recommandation est hors AMM pour les adultes et les enfants âgés de plus de 36 mois ou de plus de 13 ans (cf. § Principes généraux).

Le schéma vaccinal proposé contre la coqueluche comporte trois doses de vaccin combiné diphtérie-tétanos-polio-coqueluche acellulaire à un mois d'intervalle débuté 6 à 12 mois après la greffe avec un rappel un an plus tard soit 18-24 mois post-greffe.

1.8 - Vaccination contre l'hépatite B

L'hépatite B constitue un risque particulier chez les patients greffés. En cas d'infection chez des patients non immuns, le risque d'hépatite chronique est accru comparativement à celui de la personne immunocompétente [22,23].

Par ailleurs, la réactivation virale est fréquente chez ces patients.

Tous les patients greffés de CSH âgés de moins de 16 ans et ceux âgés de 16 ans et plus présentant un risque d'exposition au virus de l'hépatite B (voir calendrier vaccinal) doivent être vaccinés à l'exclusion de ceux porteurs de l'Ag HBs.

Le schéma recommandé contre l'hépatite B est un schéma à quatre doses : une dose à 6, 7 et 8 mois post greffe et un rappel à 18 mois post greffe. Le titrage des anticorps anti HBs doit être réalisé un à deux mois après la quatrième dose.

1.9 - Vaccination contre les infections à papillomavirus humains

Les complications génitales tardives dues à l'infection à papillomavirus humain (HPV) sont fréquentes chez les patientes greffées de CSH pouvant être observées jusqu'à chez un tiers des patientes. Le traitement immunosuppresseur administré pour la GVH constitue un risque supplémentaire de développer des lésions intra-épithéliales HPV induites [24].

Aucune donnée concernant la vaccination HPV chez les patientes greffées de CSH n'est actuellement disponible.

En raison du risque accru de complications et malgré l'absence de données chez ces patientes, **il est recommandé de vacciner par trois doses de vaccin HPV les jeunes filles dès l'âge de 9 ans et les jeunes femmes jusqu'à 19 ans révolus, dans le cadre des recommandations générales. La vaccination peut être débutée à partir du 6^{ème} mois post greffe de CSH en fonction des priorités vaccinales et de l'exposition au risque.**

Par ailleurs, chez ces patientes à risque élevé de complications, il est rappelé l'importance du dépistage régulier des lésions pré-cancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus.

2 - VACCINS VIVANTS ATTÉNUÉS

2.1 - Vaccination contre la rougeole, la rubéole et les oreillons

La vaccination contre la rougeole, les oreillons et la rubéole (ROR) effectuée au moins 24 mois post-greffe de CSH chez les patients sans traitement immunosuppresseur depuis au moins trois mois et sans GVH, est immunogène et bien tolérée [25,26].

La vaccination ROR par deux doses administrées à au moins un mois d'intervalle peut être réalisée chez les patients greffés de CSH, au moins deux ans après la greffe, sans traitement immunosuppresseur depuis au moins trois mois et sans cGVH. Dans tous les cas la vaccination doit être réalisée à distance d'une perfusion d'immunoglobulines (au moins huit mois pour une dose d'Ig de 400 mg/kg, au moins onze mois pour une dose d'Ig de 2 g/kg).

2.2 - Vaccination contre la varicelle

Il n'existe pas de données de tolérance ni d'immunogénicité du vaccin varicelle chez les adultes greffés de CSH.

Une étude réalisée sur 15 enfants greffés ne recevant plus d'immunosuppresseurs et sans GVH plus de 12 mois post-greffe a montré que ce vaccin induisait une réponse immunitaire chez 8 des 9 enfants séronégatifs pour la varicelle [27]. Certains exigent des TCD4 \geq à 200/mm³ et une réponse à au moins un autre vaccin avant de vacciner contre la varicelle. [28,29].

La vaccination contre la varicelle peut être pratiquée après évaluation du rapport bénéfique/risque individuel, dans les conditions suivantes :

- **chez les patients séronégatifs pour le VZV ;**
- **au plus tôt 24 mois après la greffe en l'absence de traitement immunosuppresseur depuis au moins trois mois et en l'absence de cGVH.**

Le schéma vaccinal contre la varicelle recommandé est de deux doses administrées à deux mois d'intervalle.

En cas de survenue d'une varicelle vaccinale, un traitement antiviral devra être administré.

Il est par ailleurs fortement recommandé de vacciner l'entourage séronégatif de ces patients. En cas d'éruption secondaire à la vaccination contre la varicelle, tout contact avec la personne greffée doit être évité jusqu'à résolution complète de l'éruption (en raison du risque de transmission du virus vaccinal).

2.3 - Vaccination contre la grippe saisonnière avec le vaccin vivant atténué

Le vaccin vivant atténué par voie nasale est contre-indiqué chez les patients greffés de CSH et doit être évité dans leur entourage.

2.4 - Vaccination contre la fièvre jaune

Pour les patients habitant dans une zone d'endémie de la fièvre jaune, la vaccination contre la fièvre jaune peut être pratiquée après évaluation du rapport bénéfique/risque individuel et au plus tôt 24 mois après la greffe de CSH, en l'absence de traitement immunosuppresseur depuis au moins trois mois et en l'absence de GVH.

2.5 – Vaccination contre le rotavirus

Ce vaccin est contre-indiqué y compris pour l'entourage.

2.6 – Vaccination contre la tuberculose

Le BCG est contre-indiqué de façon définitive.

Tableau 3 - Récapitulatif des recommandations vaccinales
pour les patients greffés de cellules souches hématopoïétiques

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 acellulaire**	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'à 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.

* Le rappel à 12 mois sera réalisé avec le vaccin polysidique non conjugué 23-valent sauf en cas de GVH chronique où le vaccin conjugué 13-valent sera utilisé.

** Utilisation du vaccin pédiatrique comportant la valence fortement dosée pour la diphtérie et la coqueluche, y compris chez l'adulte (recommandation hors AMM).

Références

- [1] Ljungman P, Cordonnier C, Einsele H, *et al.* Vaccination of hematopoietic cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant.* 2009; 44(8): 521-26.
- [2] Rubin LG, *et al.* 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis.* 2014 Feb;58(3):309-18. doi: 10.1093/cid/cit816.
- [3] Engelhard D, *et al.* Early and late invasive pneumococcal infection following stem cell transplantation: a European Bone Marrow Transplantation survey. *Brit J Hematol* 2002; 117(2): 444-50.
- [4] Kulkarni S, *et al.* Chronic graft versus host disease is associated with long-term risk for pneumococcal infections in recipients of bone marrow transplants. *Blood* 2000; 95(12): 3683-86.
- [5] Lortan JE, *et al.* Class- and subclass-specific pneumococcal antibody levels and response to immunization after bone marrow transplantation. *Clin Exp Immunol* 1992; 88(3): 512-19.
- [6] Zielen S, *et al.* Immunogenicity and tolerance of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in nonresponders to the 23-valent pneumococcal vaccine. *Infect Immun* 2000; 68(3): 1435-40.
- [7] Cordonnier C, *et al.* Immune response to the 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine after the 7-valent conjugate vaccine in allogeneic stem cell transplant recipients: results from the EBMT IDWP01 trial. *Vaccine* 2010; 28(15): 2730-34.
- [8] Meisel R, *et al.* Pneumococcal conjugate vaccine provides early protective antibody responses in children after related and unrelated allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2007 15; 109(6): 2322-26.
- [9] Cordonnier C, *et al.* Randomized study of early versus late immunization with pneumococcal conjugate vaccine after allogeneic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2009;48(10) :1392-401.
- [10] Cordonnier C, *et al.* Immunogenicity and safety of 4 doses of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine followed by 1 dose of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients aged ≥ 2 years: an open label clinical trial. EBMT 2014, Abstract PH-O151: S82.
Disponible sur <http://www.nature.com/bmt/journal/v49/n1s/pdf/bmt201443a.pdf> (consulté le 15/10/2014).
- [11] Cordonnier C, Labopin M, Chesnel V, *et al.* Immune response to the 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine after the 7-valent conjugate vaccine in allogeneic stem cell transplant recipients : results from the EBMT IDWPO01 trial. *Vaccine* 2010; 28:2730-4.
- [12] Barra A, *et al.* Immunogenicity of Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine in allogeneic bone marrow recipients. *J Infect Dis* 1992; 166(5): 1021-28.
- [13]. Avanzini MA, Carra AM, Maccario R, *et al.* Immunization with Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine in children given bone marrow transplantation : comparison with healthy age-matched controls. *J Clin Immunol* 1998; 18: 193-201.
- [14]. Ljungman R, de la Camara R, Perez-Bercoff L, *et al.* Outcome of pandemic H1N1 infections in Hematopoetic stem cell transplant recipient. *Haematologica* 2011; 96: 1231-5.

- [15] de Lavallade H, Garland P, Sekine T, *et al.* Repeated vaccination is required to optimize seroprotection against H1N1 in the immunocompromised host. *Haematologica* 2011; 96: 307-14.
- [16] Gueller S, Allwinn R, Mousset S, *et al.* Enhanced immune response after a second dose of an 1 SO3-adjuvanted H1N1 influenza A vaccine in patients after hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow transplant* 2011; 17: 1546-50.
- [17] Patel SR, Ortin M, Cohen BJ, *et al.* Revaccination with measles, tetanus, poliovirus, Haemophilus influenzae type B, meningococcus C, and pneumococcus vaccines in children after hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 625-34.
- [18] Parkkali T *et al.* Tétravalent méningococcal polysaccharide vaccine is immunogenic in adult allogeneic BMT recipients. *Bone Marrow Transplantation* 2001; 27: 79-84
- [19] Mahler MB. Safety and immunogenicity of the tetravalent protein-conjugate meningococcal vaccine (MCV4) in recipients of related and unrelated allogeneic stem cell transplantation (allo HCT). *Biol Bloods Marrow Transplant* 2012;18:145-149.
- [20] Hammarström V, Pauksen K, Björkstrand B, *et al.* Tetanus immunity in autologous bone marrow and blood stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant.* 1998; 22(1): 67-71.
- [21] Parkkali T, *et al.* A randomized comparison between early and late vaccination with tetanus toxoid vaccine after allogeneic BMT. *Bone Marrow Transplant* 1997; 19: 933-38.
- [22] Goyama S, *et al.* Reverse seroconversion of hepatitis B virus after hematopoietic stem cell transplantation. *Leuk Lymphoma* 2002; 43(11): 2159-63.
- [23] Knöll A, *et al.* Long-term surveillance of haematopoietic stem cell recipients with resolved hepatitis B: high risk of viral reactivation even in a recipient with a vaccinated donor. *J Virol Hepat* 2007; 14: 478-83.
- [24] Savani BN, Stratton P, Shenoy A, *et al.* Increased risk of cervical dysplasia in long-term survivors of allogeneic stem cell transplantation--implications for screening and HPV vaccination. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008; 14(9): 1072-75.
- [25] Ljungman P, Fridell E, Lönnqvist B, *et al.* Efficacy and safety of vaccination of marrow transplant recipients with a live attenuated measles, mumps, and rubella vaccine. *J Infect Dis* 1989; 159(4): 610-15.
- [26] King SM, Saunders EF, Petric M, Gold R. Response to measles, mumps and rubella vaccine in paediatric bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 1996; 17(4): 633-36.
- [27] Sauerberg A, Prager J, Hengst U, Zintl F, Wutzler P. Varicella vaccination in children after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1997; 20: 381-83.
- [28] Chou JF, Kernan NA, Prockop S. *et al.* Safety and immunogenicity of the live attenuated varicella vaccine following T repleted or T-cell depleted related and unrelated allogeneic hematopoietic cell transplantation (allo HCT) *Bio Blood Marrow transplant* 2011; 17: 1708-13.
- [29] Kussamul SC, Horn BN, Dvorak CC, Abramovitz L, Cowan MJ, Weintrub PS. Safety of the live, attenuated varicella vaccine in pediatric recipients of hematopoietic SCTs. *Bone Marrow Transplant* 201; 45: 1602-6.

CHAPITRE 4

VACCINATION ET CHIMIOThERAPIE POUR TUMEUR SOLIDE OU HEMOPATHIE MALIGNNE

Chez les patients recevant une chimiothérapie pour tumeur solide ou hémopathie maligne, le degré d'immunosuppression varie avec l'âge, le type de pathologie maligne et le protocole de chimiothérapie [1].

Les données sur la persistance du déficit immunitaire après arrêt de la chimiothérapie sont peu nombreuses et concernent essentiellement les patients traités pour leucémies aiguës.

La chimiothérapie induit une **déplétion lymphocytaire avec une baisse du nombre et de la fonctionnalité des lymphocytes TCD4** dès sa mise en route, pendant toute la durée du traitement et persistant les mois suivants l'arrêt du traitement. Le nombre des lymphocytes B est également diminué avec un abaissement des IgM et des IgA sans baisse significative des IgG. En revanche, les cellules NK sont peu affectées par la chimiothérapie [1].

Le taux absolu de lymphocytes revient à la normale généralement dans les trois mois qui suivent l'arrêt de la chimiothérapie [2,3].

La normalisation du taux de lymphocytes B est rapide alors que la normalisation des lymphocytes T CD4 et CD8 et des taux d'immunoglobulines est plus long (six mois).

Ces anomalies peuvent expliquer la difficulté à maintenir l'immunité acquise par les vaccinations effectuées avant la chimiothérapie et l'absence de réponse à une vaccination réalisée en cours de traitement. **Dans ce contexte, les vaccins vivants sont contre-indiqués en cours de chimiothérapie.**

Il n'existe pas de données sur l'évolution des titres en anticorps au cours de la chimiothérapie, mais en fin de chimiothérapie, un nombre significatif de patients a des titres d'anticorps vaccinaux au-dessous du seuil de protection ou inférieurs aux titres d'anticorps mesurés chez les sujets sains.

Ainsi dans une étude réalisée chez 192 enfants (70 % leucémies ou lymphomes, 30 % tumeurs solides) âgés en moyenne de 6 ans au diagnostic (extrêmes 1-18 ans) et testés en médiane 15 mois après l'arrêt de la chimiothérapie et au moins six mois après la dernière transfusion, une absence d'immunité était notée dans 46 % des cas pour l'hépatite B, 26 % des cas pour les oreillons, 25 % pour la rougeole, 24 % pour la rubéole, 14 % pour le tétanos et 7 % pour la poliomyélite [4]. Pour les enfants testés à la fois avant et après chimiothérapie, une perte d'immunité contre l'hépatite B était observée dans 52 % des cas, la rougeole 25 %, les oreillons 21 %, la rubéole 18 %, le tétanos 13 % et la poliomyélite 8 % [5].

Dans une autre étude [6] portant sur une population d'enfants leucémiques vaccinés avec le vaccin coquelucheux acellulaire, les titres en anticorps étaient inférieurs à ceux observés chez les enfants sains. Après revaccination, il était observé une augmentation du titre des anticorps restant toutefois inférieurs à ceux observés en population générale.

Il n'y a pas aujourd'hui de données consensuelles sur la période durant laquelle la vaccination permettrait d'obtenir une protection vaccinale optimale.

A ce jour, trois études ont été publiées, avec des résultats contradictoires :

- une étude est en faveur d'une vaccination précoce après chimiothérapie [7]. Des patientes atteintes de cancer du sein et recevant une chimiothérapie par FEC ou FEC+docetaxel étaient vaccinées soit précocement (J4) soit tardivement (J16) après la cure de chimiothérapie. Les résultats ont montré une meilleure immunogénicité pour les trois souches (Moyenne géométrique des titres d'anticorps post-vaccination : 63,7 *versus* 29,5 (H3N2), 28,2 *versus* 19,6 (H1N1) et 29,8 *versus* 16,0 (B) ;
- une autre étude est en faveur d'une vaccination à distance de la cure de chimiothérapie [8]. Des patients atteints de différentes tumeurs solides et hémopathies étaient vaccinés le jour de la chimiothérapie ou entre deux cures. Le taux de séroconversion (multiplication par 4 du titre d'anticorps après vaccination) était de 93 % chez les patients ayant été vaccinés entre deux cures, *versus* 50 % pour les patients vaccinés le jour de la chimiothérapie ;
- une dernière étude ne montrait pas de différence entre une vaccination le jour de la chimiothérapie et entre deux cures [9]. Des patients atteints de cancer du colon et du rectum recevant des chimiothérapies à base d'oxaliplatine, d'irinotécan ou de fluoropyrimidine seulement étaient vaccinés soit le jour de la chimiothérapie, soit au moins une semaine après la cure. Aucune différence n'a été observée dans les taux de séroprotection entre les deux groupes.

Après l'arrêt de la chimiothérapie, l'administration d'une vaccination de rappel après un délai d'au moins six mois permet une réponse anticorps adéquate chez la majorité des patients traduisant la persistance d'une immunité mémoire. Une étude réalisée chez 59 enfants âgés de 1 à 18 ans, ayant interrompu depuis au moins six mois leur chimiothérapie, a évalué l'immunogénicité d'une vaccination de rappel par DTTPCaHib suivie un mois plus tard d'un rappel ROR et méningo C. Les pourcentages de sujets ayant des titres d'anticorps protecteurs avant vaccination étaient de 100 % pour le tétanos, 87 % pour l'hépatite B, 71 % pour la rougeole, 12 % pour le méningocoque C et 11 % pour les trois sérotypes du poliovirus. Après vaccination, une augmentation significative du titre des anticorps était observée vis-à-vis de tous les antigènes. Ainsi, les pourcentages de personnes ayant des titres d'anticorps protecteurs après vaccination étaient de 100 % pour le tétanos (titre Elisa >0,1 UI/ml), 93 % pour Hib (titre Elisa $\geq 1,0$ $\mu\text{g/ml}$), 94 % pour la rougeole (titre PRN ≥ 120 mUI/ml), 96 % pour le méningocoque C (titres d'anticorps bactéricides en rSBA $\geq 1/8$) et 85 % pour les trois sérotypes des virus de la poliomyélite (titres d'anticorps neutralisants $\geq 1/8$). Pour la majorité des patients, cette protection persistait un an après la vaccination. Il n'existe pas à ce jour d'information sur la persistance à long terme des anticorps [10].

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 polysodique 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.

1 - VACCINS VIVANTS ATTÉNUÉS

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

Il est donc recommandé de vacciner l'entourage des patients non immuns. En cas de contage, la protection du patient repose sur l'administration d'immunoglobulines.

Pour les patients ayant interrompu leur chimiothérapie et dans un délai minimum de six mois, l'administration de vaccin vivant sera à discuter au cas par cas.

1.1 - Vaccination contre la tuberculose

En l'absence de données dans cette population sur les aspects bénéfice-risque du BCG, dans le contexte épidémiologique français, il est recommandé de ne pas vacciner ni revacciner ces patients.

1.2 - Vaccination contre la rougeole, la rubéole et les oreillons

Les patients traités par chimiothérapie standard ont un risque de faire des formes graves de la rougeole : pneumonie, encéphalite [11].

En cas de contage au cours du traitement, il est recommandé d'administrer des immunoglobulines polyvalentes en IV selon les recommandations en cours¹.

Les données concernant les patients leucémiques vaccinés par le ROR après arrêt de la chimiothérapie, montrent que, quel que soit le taux d'anticorps résiduels, la vaccination pratiquée entre trois et six mois après l'arrêt de la chimiothérapie entraîne

¹ Avis du Haut Conseil de la santé publique relatif au délai à respecter entre l'administration d'immunoglobulines polyvalentes en post-exposition de la rougeole et du vaccin trivalent ROR. 16 avril 2012.

Disponible sur http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspa20120416_delairougror.pdf (consulté le 12/02/2013).

une réponse immunitaire identique à celle de l'enfant sain avec une meilleure réponse chez les enfants plus âgés. Il n'y a pas d'effet indésirable grave [5,6,12].

Il n'existe pas d'étude chez les patients ayant été traités par chimiothérapie pour tumeurs solides.

Compte tenu de ces données, la vaccination par le ROR peut être effectuée au moins six mois après l'arrêt de la chimiothérapie, chez les enfants et les adultes nés après 1980.

- pour ceux ayant reçu une vaccination complète avant traitement : une dose est indiquée ;
- pour ceux non préalablement vaccinés ou n'ayant reçu qu'une dose : schéma général à deux doses séparées d'au moins un mois.

1.3 - Vaccination contre la varicelle et le zona

Les patients traités par chimiothérapie sont à risque de complications graves de la varicelle et du zona [13,14]. Il semble que l'incidence de ces complications soit plus importante après une chimiothérapie à forte dose qu'au cours des chimiothérapies conventionnelles.

En cas de contagio au cours du traitement par chimiothérapie, il est recommandé d'administrer des immunoglobulines spécifiques.

La vaccination contre la varicelle de l'entourage non immun des sujets non immun est recommandée dès le début de la chimiothérapie. En cas de rash post vaccinal, il est nécessaire d'éviter tout contact avec le patient afin de limiter le risque de transmission du virus vaccinal.

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

- **systématiquement chez les patients à risque de rechute et sans antécédent de varicelle ;**
- **selon les recommandations de la population générale chez les patients considérés comme guéris.**

1.4 - Vaccination contre les infections à rotavirus

Cette vaccination est contre-indiquée en cours de chimiothérapie et non recommandée à distance de la chimiothérapie.

1.5 - Vaccination contre la grippe saisonnière par le vaccin vivant atténué

Cette vaccination est contre-indiquée chez le patient sous chimiothérapie et pour son entourage et dans les six mois qui suivent.

1.6 - Vaccination contre la fièvre jaune

Cette vaccination est contre-indiquée chez le patient sous chimiothérapie et dans les six mois qui suivent. Elle pourra être réalisée dans un délai minimal de six mois après l'arrêt de la chimiothérapie.

2 - VACCINS INACTIVÉS ET SOUS-UNITAIRES

Ces vaccins ne posent pas de problème de tolérance dans cette population.

La chimiothérapie exposant à un risque accru d'infections sévères en particulier respiratoires, certaines vaccinations seront recommandées en cours de traitement.

Par ailleurs, pour l'ensemble des vaccinations du calendrier vaccinal et compte tenu de la baisse des taux d'anticorps induite par la chimiothérapie, une injection de rappel sera effectuée systématiquement :

- en cas de tumeur solide : trois mois après l'arrêt de la chimiothérapie ;
- en cas d'hémopathie maligne : six mois après l'arrêt de la chimiothérapie ;
- puis les vaccinations seront poursuivies selon le calendrier vaccinal de la population générale.

2.1 - Vaccination contre la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite et la coqueluche

- **En cours de chimiothérapie** : il n'y a pas d'indication à la vaccination sauf cas particulier.
- **A distance de la chimiothérapie** : une injection d'un vaccin combiné diphtérie-tétanos-polio-coqueluche acellulaire sera administrée systématiquement trois mois (tumeur solide) ou six mois (hémopathie maligne) après l'arrêt de la chimiothérapie. En fonction de l'histoire vaccinale et de l'âge du patient, une ou plusieurs doses supplémentaires pourront être nécessaires pour mettre à jour les vaccinations.

2.2 - Vaccination contre les infections à *Haemophilus influenzae* de type b (Hib)

Les enfants traités par chimiothérapie sont à risque d'infection grave à *Haemophilus influenzae* de type b, notamment en cas de splénectomie ou d'irradiation splénique.

Plusieurs études ont été réalisées pour évaluer l'immunogénicité de la vaccination *Haemophilus influenzae* de type b chez l'enfant [15,16]. Elles montrent une bonne réponse immunitaire après rappel quel que soit le taux d'anticorps au début de la maladie. Différents délais entre l'arrêt de la chimiothérapie et la revaccination ont été étudiés. Un délai d'au moins trois mois permet d'obtenir une réponse satisfaisante. Chez les grands enfants et les adultes, l'incidence de cette infection est faible et différentes études montrent des taux protecteurs persistants et comparables à ceux de la population générale [17,18]. Dans ces études, la tolérance au vaccin était satisfaisante.

- **En cours de chimiothérapie** : il n'y a pas d'indication spécifique à la vaccination.
- **A distance de la chimiothérapie** : une injection de rappel chez tous les enfants âgés de moins de 5 ans. En cas d'asplénie, se reporter au chapitre 6 (patients aspléniques ou hypospléniques).

2.3 - Vaccinations contre les infections invasives à pneumocoque

Les patients traités par chimiothérapie sont à risque d'infection invasive à pneumocoque, notamment en cas de splénectomie ou d'irradiation splénique.

Etant donné la démonstration d'une meilleure immunogénicité du vaccin conjugué et du risque d'hyporéactivité induit par le vaccin non conjugué, il est proposé d'utiliser une stratégie associant le vaccin conjugué puis le vaccin non conjugué avec un intervalle minimum de deux mois entre les deux.

La vaccination contre les infections invasives à pneumocoque est recommandée pour tous les patients en cours de chimiothérapie pour tumeur solide ou hémopathie maligne.

- **Pour les enfants avant l'âge de 2 ans** : vaccination par le vaccin polysidique conjugué 13-valent (schéma renforcé avec trois injections : M2, M3, M4 et rappel à 11 mois). Une dose de vaccin polysidique non conjugué 23-valent sera administrée après l'âge de 2 ans au moins deux mois après la dernière dose de vaccin conjugué 13-valent.
- **Pour les enfants âgés de 2 à 5 ans non vaccinés préalablement** : vaccination par deux doses de vaccin conjugué 13-valent, administrées avec un intervalle de huit semaines, suivies d'une dose de vaccin non conjugué 23-valent au moins deux mois après la dernière dose de vaccin conjugué 13-valent.
- **Pour les enfants âgés de plus de 5 ans et pour les adultes** : une dose de vaccin conjugué 13-valent suivie d'une dose de vaccin polysidique 23-valent au moins deux mois après le vaccin conjugué 13-valent.
- **Pour les grands enfants et les adultes préalablement vaccinés** par le vaccin polysidique 23-valent **depuis plus de trois ans**, il est recommandé de réaliser une dose de vaccin conjugué 13-valent suivie deux mois plus tard d'une dose de vaccin polysidique 23-valent.

A ce jour, des données complémentaires sont nécessaires avant de recommander des injections supplémentaires.

Par analogie avec les autres vaccinations, **un rappel trois mois après la fin de la chimiothérapie paraît souhaitable** chez [19,20] :

- les enfants âgés de moins de 5 ans ayant eu une vaccination complète avant la chimiothérapie : il est indiqué de faire une dose de vaccin conjugué de rappel ;
- l'enfant âgé de moins de 5 ans non vacciné antérieurement : il est indiqué de débiter la vaccination selon le schéma vaccinal normal ;
- les personnes âgées de plus de 2 ans et présentant des facteurs de risque d'infection sévère à pneumocoque, doivent recevoir une dose de vaccin conjugué suivi d'une dose de vaccin polysidique 23-valent dans un délai minimum de deux mois (cf. recommandations ci-dessus).

2.4 - Vaccinations contre les infections invasives à méningocoque (IIM)

Une étude a évalué la réponse au vaccin méningocoque C conjugué dans une population d'enfants suivis dans un service d'oncologie [21] en traitement d'entretien ou ayant arrêté la chimiothérapie depuis 3 à 18 mois. Après une dose de rappel, une réponse immunitaire (taux d'anticorps et pouvoir bactéricide du sérum) n'était observée que chez 13 des 25 enfants étudiés. Les meilleurs taux de conversion étaient observés quand le rappel était administré à distance de la chimiothérapie.

- **En cours de chimiothérapie** : il n'y a pas d'indication spécifique à la vaccination contre les infections invasives à méningocoque.
- **A distance de la chimiothérapie** : trois mois après l'arrêt de la chimiothérapie, tous les sujets âgés de 1 à 24 ans vaccinés ou non, doivent recevoir une dose de vaccin conjugué méningocoque C.

En cas d'hyposplénie ou d'asplénie, les vaccins méningocoque B et quadrivalent conjugué A,C,Y W135 seront utilisés (voir chapitre spécifique).

2.5 - Vaccination contre la grippe saisonnière par un vaccin inactivé

Les patients traités par chimiothérapie sont à risque de faire des gripes sévères et compliquées [22]. De plus, la survenue d'une grippe peut retarder l'administration de la chimiothérapie. Des données récentes indiquent que la susceptibilité à la grippe de l'enfant atteint de cancer persiste au cours des six mois suivant l'arrêt de la chimiothérapie [23].

Les enfants et les adultes sous chimiothérapie sont capables de générer une réponse immunitaire suffisante aux antigènes contenus dans le vaccin même si cette réponse est moindre que chez la personne saine ou celle observée six mois après l'arrêt de la chimiothérapie [20-24]. Les thérapies ciblées (anticorps monoclonaux, inhibiteurs de kinase) semblent ne pas avoir d'impact négatif sur la réponse vaccinale [25,26].

De façon générale, le vaccin inactivé est sûr et bien toléré chez ces patients.

- Chez les patients traités par chimiothérapie pour un cancer solide ou une hémopathie maligne et dans les six mois suivant son arrêt, la vaccination par **le vaccin grippal inactivé est recommandée 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
- Les données actuellement disponibles ne permettent de déterminer la période optimale pour vacciner. Pour les patients atteints d'hémopathies, il est préférable de vacciner quand le taux de leucocytes est normal [7,27,28].
- Avis d'expert : une revaccination réalisée à au moins un mois d'intervalle est recommandée en période épidémique chez les patients vaccinés en début de saison et encore sous traitement par chimiothérapie.

2.6 - Vaccination contre l'hépatite B

Dans une population d'enfants préalablement vaccinés, la valence hépatite B se révèle plus affectée par l'immunosuppression que les autres valences [4].

La revaccination entraîne une séroconversion d'autant plus significative qu'elle a lieu à distance de l'arrêt du traitement [4,29].

Dans toutes les situations, une sérologie complète (Ag HBs, Ac anti-HBs et anti-HBc) sera réalisée afin de dépister les porteurs chroniques à risque de réactivation sous chimiothérapie mais aussi les patients non immuns à risque pour lesquels la vaccination devra être réalisée dès que possible (y compris au cours de la chimiothérapie).

- **En cours de chimiothérapie** : il est recommandé de vacciner les patients à risque d'exposition au virus de l'hépatite B avec un contrôle du titre des anticorps quatre semaines après la dernière injection
- **A distance de la chimiothérapie** : six mois après l'arrêt de la chimiothérapie, une injection de rappel sera réalisée systématiquement chez les personnes à risque selon les recommandations générales.

Tableau 4 - Récapitulatif des recommandations vaccinales pour les patients traités par chimiothérapie pour une tumeur solide ou une hémopathie maligne

Vaccins	Recommandations et schémas de vaccination
<p>VACCINS VIVANTS ATTÉNUÉS</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ BCG ➤ Rougeole-oreillons-rubéole ➤ Varicelle ➤ Rotavirus ➤ Grippe saisonnière (vaccin vivant nasal atténué) ➤ Fièvre jaune 	<p>Contre-indiqué</p> <p>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.</p> <p>Après un délai de 6 mois après l'arrêt de la chimiothérapie, chez l'enfant et l'adulte nés après 1980 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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. <p>Contre-indiqué en cours de chimiothérapie et jusqu'à 1 an après l'arrêt de la chimiothérapie.</p> <p>Après un délai de 1 an après l'arrêt de la chimiothérapie chez les sujets non immuns, la vaccination est recommandée :</p> <ul style="list-style-type: none"> - systématiquement chez les patients à risque de rechute ; - selon les recommandations de la population générale chez les patients considérés guéris. <p>Contre-indiqué en cours de chimiothérapie. Non recommandé à distance de la chimiothérapie.</p> <p>Contre-indiqué chez le patient sous chimiothérapie et dans les 6 mois qui suivent et pour son entourage.</p> <p>Contre-indiqué chez le patient sous chimiothérapie et dans les 6 mois qui suivent. Pourra être réalisé après un délai minimal de 6 mois après l'arrêt de la chimiothérapie.</p>

VACCINS INACTIVÉS ET SOUS-UNITAIRES	
➤ Diphtérie-tétanos-polio-coqueluche acellulaire (dTPCa)	<p>Chez le nourrisson Vaccination par un schéma renforcé 3+1 : M2, M3, M4 et rappel à 11 mois.</p> <p>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.</p>
➤ <i>Haemophilus influenzae</i> de type b	<p>En cours de chimiothérapie Pas d'indication spécifique.</p> <p>A distance de la chimiothérapie Une injection de rappel chez les enfants âgés de moins de 5 ans et les personnes à risque (asplénie).</p>
➤ Hépatite B	<p>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.</p> <p>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).</p>
➤ Méningocoque conjugué	<p>En cours de chimiothérapie Pas d'indication spécifique.</p> <p>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.</p>
- Méningocoque C	
- Méningocoque B	<p>Selon les recommandations du calendrier vaccinal en vigueur pour les personnes à risque élevé</p> <ul style="list-style-type: none"> - les personnes des laboratoires travaillant spécifiquement sur le méningocoque ; - les personnes porteuses d'un déficit en fraction terminale du complément ou qui reçoivent un traitement anti-C5A, notamment par éculizumab (Soliris®) ; - les personnes porteuses d'un déficit en properdine ; - les personnes ayant une asplénie anatomique ou fonctionnelle ; - les personnes ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

<p>- Méningocoque A,C,Y,W</p> <p>➤ Pneumocoque</p>	<p>A partir de l'âge de 1 an en fonction de l'AMM des vaccins, si :</p> <ul style="list-style-type: none"> - asplénie ; - déficit en complément et en properdine ; - voyageur en zone à risque. <p>Schéma : 2 doses administrées à au moins <u>8 semaines</u> d'intervalle.</p> <p>Pour tous les patients (enfants et adultes)</p> <p>En cours de chimiothérapie</p> <p>Chez le nourrisson avant l'âge de 2 ans :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vaccination par le vaccin conjugué 13-valent : schéma renforcé par 3 injections à M2, M3, M4 et un rappel à 11 mois. - 1 dose de vaccin polysidique 23-valent sera administrée après l'âge de 2 ans au moins deux mois après la dernière dose de vaccin 13-valent. <p>Chez l'enfant âgé de 2 à 5 ans non préalablement vacciné (rattrapage)</p> <p>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.</p> <p>Chez l'enfant âgé de plus de 5 ans et l'adulte non préalablement vaccinés</p> <p>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.</p> <p>A distance de la chimiothérapie : 3 mois après l'arrêt de la chimiothérapie</p> <p>Chez les enfants âgés de moins de 5 ans ayant une vaccination complète avant la chimiothérapie :</p> <p>1 dose de vaccin conjugué.</p> <p>Chez l'enfant âgé de moins de 5 ans non vacciné antérieurement</p> <p>Vaccination selon le schéma vaccinal normal.</p> <p>Les sujets âgés de plus de 2 ans et présentant des facteurs de risque d'infection sévère à pneumocoque, doivent recevoir une dose de vaccin conjugué 13-valent suivie d'une dose de vaccin non conjugué 23-valent dans un délai minimum de 2 mois.</p>
--	--

<p>➤ Grippe saisonnière (vaccin inactivé)</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>Chez l'adulte 1 injection annuelle.</p> <p>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.</p>
<p>➤ Hépatite A</p>	<p>Mêmes recommandations qu'en population générale</p>
<p>➤ Papillomavirus humains</p>	<p>Mêmes recommandations qu'en population générale</p>

Références

- [1] Mackall CL. T-cell immunity following antineoplastic therapy: a review. *Stem Cells*. 2000; 18(1): 10-8.
- [2] Mackall CL, *et al.* Distinction between CD8 and CD4 T cell regeneration pathways result prolonged T-cell subset imbalance after inetnsive chemotherapy. *Blood* 1997; 89(10): 3700-7.
- [3] Ek T, *et al.* Immune reconstitution after childhood lymphoblastic leukemia is more severely affected in high risk group. *Pediatric Blood Cancer* 2005; 44(5): 461-68.
- [4] Zignol M, *et al.* Assesement of humoral immunity topoliomyelitis,tetanus,hepatitis B, measles, rubella and mumps in children after chemotherapie. *Cancer* 2004; 101(3): 635-41.
- [5] Nilsson A, *et al.* Current chemotherapy protocols for childhood acute lymphoblastic leukemia induce loss of humoral immunity ti viral vaccination antigens. *Pediatrics* 2002, 109; 6: e91-6.
- [6] Ercan TE, *et al.* Antibody titers and immune response to diphtheria-tetanus-pertussis and measles-mumps-rubella vaccination in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005; 27(5): 273-77.
- [7] Meerlveld-Eggink A, *et al.* Response to influenza virus vaccination during chemotherapy in patients with breast cancer, *Ann Oncol*. 2011;22(9): 2031-35. Disponible sur <http://annonc.oxfordjournals.org/content/22/9/2031.full.pdf+html> (consulté le 15/10/2014).
- [8] Orbals DW, *et al.* Influenza immunization of adult patients with malignant diseases. *Ann Intern Med*. 1977 Nov; 87(5): 552-57.
- [9] Puthillah A, *et al.* Serological immune responses to influenza vaccine in patients with colorectal cancer. *Cancer Chemother Paharmacol*. 2011; 67(1): 111-15.
- [10] Patel SR. Revaccination of children after completion of standard chemotherapy for acute leukemia. *Clin Infect Dis* 2007; 44(5): 635-42.
- [11] Marec-Bérard P, *et al.* Vaccination de l'enfant traité pour tumeur solide : quelle conduite à tenir. *Arch Pediatr* 2001; 8(7): 734-43.
- [12] Komidis S, *et al.* Longitudinal assessment of immunological status and rate of immune recovery following treatment in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 50(3): 528-32.
- [13] Poulsen A, *et al.* Varicella zoster infections in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Hematol Oncol* 1996; 13(3): 231-38,
- [14] Arrowood JR, *et al.* Immunization recommendations for adults with cancer. *Ann Pharmacother* 2002; 36(7-8): 1219-29.
- [15] Shenep J, *et al.* Response of immunocompromised children with solid tumors to a conjugate vaccine for Haemophilus influenzae type b. *J Pediatr* 1994; 125(4): 581-84.
- [16] Sinsalo M, *et al.* Haemophilus influenzae type b (Hib) antibody concentrations and vaccination responses in patients with chronic lymphocytic leukaemia: predicting factors for response. *Leuk Lymphoma* 2002; 43(10): 1967-79.
- [17] Robertson JD, *et al.* Immunogenicity of vaccination against inluenza, Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae b in patients with multiple myeloma. *Br J Cancer* 2000; 82(7): 1261-65.

- [18] Siber GR, *et al.* Antibody response to pre-treatment immunization et post-treatment boosting with bacterial polysaccharide vaccines in patients with Hodgkin's disease. *Ann Intern Med* 1986; 104(4): 467-75.
- [19] Melcher L. Recommendations for influenza and pneumococcal vaccinations in people receiving chemotherapy. *Clin Oncol* 2005; 17(1): 12-15.
- [20] Sinisalo M, *et al.* Antibody response to 7-valent conjugated pneumococcal vaccine in patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Vaccine* 2007; 26(1): 82-7.
- [21] Yu JW, *et al.* Immune response to conjugated meningococcal C vaccine in pediatric oncology patients. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 49: 918-23.
- [22] Cooksley CD, *et al.* Epidemiology and outcomes of serious influenza-related infections in the cancer population. *Cancer* 2005; 104(3): 618-28.
- [23] Esposito S, *et al.* Impact of influenza-like illness and effectiveness of influenza vaccination in oncohematological children who have completed cancer therapy. *Vaccine* 2009; 28(6): 1558-65.
- [24] Chisholm J, *et al.* Influenza immunisation in children with solid tumours. *Eur J Cancer* 2005; 41(15): 2280-87.
- [25] Rousseau B, Louergue P, Mir O, *et al.* Immunogenicity and safety of the influenza A H1N1v 2009 vaccine in cancer patients treated with cytotoxic chemotherapy and/or targeted therapy: the VACANCE study. *Ann Oncol* 2012; 23: 450-57.
- [26] Mulder SF, Jacobs JF, Olde Nordkamp MA, *et al.* Cancer patients treated with sunitinib or sorafenib have sufficient antibody and cellular immune responses to warrant influenza vaccination. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 4541-49.
- [27] Meerveld-Eggink A, de Weerd O, van der Velden AM, *et al.* Response to influenza virus vaccination during chemotherapy in patients with breast cancer. *Ann Oncol* 2011; 22: 2031-35.
- [28] Mackay HJ, McGee J, Villa D, *et al.* Evaluation of pandemic H1N1 (2009) influenza vaccine in adults with solid tumor and hematological malignancies on active systemic treatment. *J Clin Virol* 2011; 50: 212-16.
- [29] Meral A, Sevinir B, Günay U. Efficacy of immunization against hepatitis B virus infection in children with cancer. *Med Pediatr Oncol.* 2000 Jul; 35(1): 47-51.

CHAPITRE 5

VACCINATIONS DES PATIENTS TRAITÉS PAR IMMUNOSUPPESSEURS, BIOTHÉRAPIE ET/OU CORTICOTHÉRAPIE POUR UNE MALADIE AUTO-IMMUNE OU INFLAMMATOIRE CHRONIQUE

Dans cette population de patients traités par immunosuppresseurs, biothérapie et/ou corticothérapie pour une maladie auto-immune ou inflammatoire chronique, se pose plus particulièrement la question de la tolérance du vaccin et du risque potentiel de poussée de la maladie après vaccination. Ceci explique que la population des patients atteints de maladies systémiques est moins bien vaccinée que la population saine, ce qui est paradoxal [1,2].

La démarche bénéfique/risque que peuvent adopter praticiens et patients pour arriver à une décision de vaccination la plus informée et pertinente possible, tient compte des informations disponibles dans la littérature médicale [3-6, Annexe].

En pratique, les lignes de conduite proposées s'appuient sur trois messages qui peuvent être déduits des données existantes :

- bien que réduite, l'immunogénicité des vaccins persiste chez les patients recevant un traitement immunosuppresseur. On ne dispose toutefois d'aucune estimation satisfaisante de l'efficacité clinique des vaccins chez les sujets immunodéprimés ;
- le risque que se déclenche une poussée de maladie auto-immune ou inflammatoire après une vaccination n'a jamais été confirmé. Ce risque est donc théorique, alors que le risque d'infection est réel, et, bien que non quantifié, supérieur ou au moins égal à celui de la population générale [7-9]. Il est par ailleurs utile de rappeler que l'infection elle-même peut induire une poussée de la maladie auto-immune ou inflammatoire ;
- les vaccins vivants sont contre-indiqués chez les sujets recevant un immunosuppresseur, une biothérapie et/ou une corticothérapie (fonction de la dose et de la durée du traitement pour cette dernière (voir infra)

Les recommandations qui peuvent être faites pour ces patients sont essentiellement basées sur un accord professionnel (avis d'expert). La multiplicité et la complexité des différentes situations possibles (différentes maladies, différents vaccins, différents traitements) font qu'il est impossible de réaliser les études d'immunogénicité, et *a fortiori* les études d'efficacité clinique, qui permettraient de répondre à toutes les questions posées. Lorsque des études sont disponibles, elles sont habituellement de faible puissance et comportent des biais méthodologiques notables (voir tableau récapitulatif en Annexe). Elles sont donc d'un faible niveau de preuve scientifique. Toutefois, la convergence et la répétabilité des résultats des études réalisées permettent d'orienter les recommandations qui suivent.

Prise en charge des vaccinations chez les sujets atteints d'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 chronique 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 immunosuppresseur 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 polysodique 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.

Les pratiques suivantes sont proposées pour la vaccination des personnes atteintes d'une maladie auto-immune ou inflammatoire chronique, à mettre en place dès le début de leur prise en charge :

- Le médecin traitant et le médecin spécialiste sont responsables de la bonne application des recommandations vaccinales chez ces patients.
- **Vérifier systématiquement le carnet de vaccination** et effectuer les mises à jour nécessaires dès que possible, selon les recommandations du calendrier vaccinal.
- **Vacciner tous les patients contre les infections à pneumocoque** (avec le vaccin polysodique conjugué suivi du vaccin non conjugué) **et contre la grippe saisonnière** (avec le vaccin inactivé injectable, jamais avec le vaccin vivant administré par voie nasale).
- **Les vaccins inactivés** peuvent être administrés sans restriction particulière.
- **Les vaccins vivants** viraux (ROR, varicelle et fièvre jaune) font l'objet de contre-indications et de précautions particulières (voir infra). Le BCG est systématiquement contre-indiqué.
- **Avant de vacciner**, s'assurer de la bonne tolérance des vaccinations antérieurement reçues, informer le patient et recueillir son consentement pour la vaccination
- **Après avoir vacciné**, aucun suivi particulier n'est recommandé. Toutefois, si un effet indésirable grave ou inattendu est observé, il doit être déclaré aux services de pharmacovigilance (même s'il ne s'agit que d'une suspicion d'effet indésirable).

➤ **Utilisation des vaccins vivants (ROR, varicelle et fièvre jaune)**

- **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.
- **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.
 - Pour les patients originaires d'une zone d'endémie de la fièvre jaune et pour ceux ayant préalablement été vaccinés, il peut être utile de doser les anticorps anti-amarils.
 - Si le titre d'anticorps est protecteur, le patient reste protégé et peut donc être dispensé de la vaccination. Un certificat de contre-indication à la vaccination lui est remis pour autoriser le voyage.
 - Si le patient n'est pas protégé, on peut soit lui remettre un certificat de contre-indication (après l'avoir informé du risque lié au voyage dans ces conditions), soit proposer une suspension du traitement immunosuppresseur pendant plusieurs mois (quand cela est possible) pour permettre la vaccination (voire infra).
 - Cas particulier des traitements d'entretien par méthotrexate ou azathioprine, sans corticothérapie immunosuppressive ni biothérapie associée :
 - les experts américains mentionnent dans leurs recommandations qu'un traitement par méthotrexate à une dose $\leq 0,4$ mg/kg/semaine

ou par azathioprine à une dose ≤ 3 mg/kg/jour n'est que "modérément immunosuppresseur" et n'interdit pas l'utilisation des vaccins contre la varicelle ou contre le zona. Toutefois, la contre-indication des autres vaccins vivants est maintenue [10]. Aucune justification n'est fournie pour expliquer cette recommandation.

- la revaccination par les vaccins vivants ROR, varicelle et fièvre jaune a été évaluée sur de petits effectifs d'enfants et d'adultes atteints d'arthrite juvénile idiopathique et de polyarthrite rhumatoïde [11-14]. Aucun accident n'a été rapporté chez ces patients qui avaient tous été préalablement vaccinés et étaient donc déjà potentiellement protégés.
 - malgré ces données, et selon les mentions légales du méthotrexate et de l'azathioprine, l'administration des vaccins vivants est à proscrire au cours d'un traitement par méthotrexate et azathioprine, comme lors de tout autre traitement immunosuppresseur, par biothérapie ou par corticothérapie à dose immunosuppressive.
- **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).
 - **Produits sanguins et vaccins vivants (ROR, varicelle et fièvre jaune)**
 - Un délai doit être respecté entre l'administration d'un vaccin vivant (contre la rougeole, les oreillons, la rubéole ou la varicelle) et l'administration d'un produit sanguin (produit labile ou immunoglobulines intraveineuses), afin de ne pas inactiver le vaccin par les immunoglobulines présentes dans le produit sanguin :
 - si le vaccin est administré en premier : attendre deux semaines pour administrer le produit sanguin ;
 - si le produit sanguin est administré en premier : le délai à respecter varie selon le type de produit sanguin (au minimum 3 mois et dans certains cas 11 mois) [15].

Hydroxyurée, drépanocytose et vaccins vivants

L'hydroxyurée à doses faibles est régulièrement prescrite à des personnes souffrant de drépanocytose. De par leur origine, les patients atteints de drépanocytose effectuent souvent des voyages en Afrique, ce qui soulève régulièrement la question de la vaccination contre la fièvre jaune.

Il ne semble pas y avoir de risque accru d'infection liée à la prise au long cours d'hydroxyurée à faibles doses chez les patients drépanocytaires [16,17]. Il n'y a donc pas d'évidence clinique d'immunodépression induite par la prise d'hydroxyurée à faibles doses chez les drépanocytaires.

A notre connaissance, la seule étude publiée sur l'utilisation de vaccins vivants chez les patients drépanocytaires recevant un traitement par hydroxyurée, concerne le vaccin ROR qui s'est avéré immunogène et bien toléré [18].

Les mentions légales de l'Hydrea® (médicament utilisé hors AMM pour le traitement de la drépanocytose), mentionnent une contre-indication à l'utilisation des vaccins vivants atténués chez les patients traités. En revanche, les mentions légales du Siklos®, indiqué dans la prévention des crises vaso-occlusives de la drépanocytose, mentionnent que "le traitement par Siklos® et l'immunisation concomitante aux vaccins à virus vivant ne doivent être réalisés que si les bénéfices sont nettement supérieurs aux risques potentiels".

Le groupe de recommandations et d'étude de la drépanocytose de l'adulte (Greda) précise que la vaccination contre la fièvre jaune est possible sous hydroxyurée ou hydroxycarbamide sous réserve de l'absence de leucopénie et qu'une sérologie fièvre jaune est conseillée pour contrôle de l'immunité avant un rappel antiamarile [19].

Ainsi, même si les données disponibles laissent penser que les vaccins vivants pourraient probablement être administrés à des sujets traités par hydroxyurée (*a fortiori* s'il s'agit d'une revaccination), il reste impossible de recommander leur utilisation en France actuellement en raison a) des mentions légales des différentes formes d'hydroxyurée disponibles, et b) du manque de données permettant de garantir la bonne tolérance de l'association "vaccin vivant et hydroxyurée". Au cas par cas, si le praticien et le patient décident malgré tout d'effectuer la vaccination avec un vaccin vivant, il faut alors privilégier la forme Siklos®.

A l'heure où nous rédigeons ce document, l'ANSM propose de mentionner les vaccins vivants atténués dans les "associations déconseillées" de l'hydroxycarbamide dans son utilisation chez le patient drépanocyttaire, en raison du risque théorique de maladie vaccinale généralisée. L'association ne devra être envisagée que si les bénéfices sont estimés comme étant supérieurs à ce risque. S'il est décidé d'interrompre le traitement par hydroxycarbamide pour effectuer la vaccination, un délai de 3 mois après l'arrêt est recommandé.

Tableau 5 - Recommandations vaccinales pour les patients traités par immunosuppresseurs, corticothérapie¹ et/ou biothérapie pour une maladie auto-immune ou inflammatoire chronique

Vaccins	Recommandations et schémas de vaccination
<p>VACCINS VIVANTS ATTÉNUÉS</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ BCG ➤ Rougeole-oreillons-rubéole¹ ➤ Varicelle^{1,2} ➤ Rotavirus ➤ Grippe saisonnière (vaccin nasal) ➤ Fièvre jaune 	<p>Contre-indiqué</p> <p>Contre-indiqué Vaccination à réaliser si possible avant la mise en route du traitement.</p> <p>Contre-indiqué Vaccination à réaliser si possible avant la mise en route du traitement.</p> <p>Contre-indiqué</p> <p>Contre-indiqué</p> <p>Contre-indiqué Vaccination à réaliser si possible avant la mise en route du traitement.</p>
<p>VACCINS INACTIVÉS ET SOUS-UNITAIRES</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Diphtérie-tétanos-polio-coqueluche ➤ <i>Haemophilus influenzae</i> de type b ➤ Hépatite B ➤ Méningocoque <u>conjugué</u>³ - Méningocoque C 	<p>Chez le nourrisson (DTCaP) Schéma renforcé par 3 injections à M2, M3, M4 et rappel à 11 mois.</p> <p>Rappels à 6 ans (DTCaP), 11-13 ans, 25 ans (dTcaP) puis tous les 10 ans (dTP).</p> <p>Chez le nourrisson Schéma renforcé par 3 injections avec un vaccin combiné à M2, M3, M4 et rappel à 11 mois.</p> <p>Mêmes recommandations qu'en population générale.</p> <p>Mêmes recommandations qu'en population générale.</p>

<p>- Méningocoque B</p>	<p>Selon les recommandations du calendrier vaccinal en vigueur pour les personnes à risque élevé</p> <ul style="list-style-type: none"> - les personnes des laboratoires travaillant spécifiquement sur le méningocoque - les personnes porteuses d'un déficit en fraction terminale du complément ou qui reçoivent un traitement anti-C5A, notamment par éculizumab (Soliris®) - les personnes porteuses d'un déficit en properdine - les personnes ayant une asplénie anatomique ou fonctionnelle - les personnes ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques.
<p>- Méningocoque A,C,Y,W</p>	<p>A partir de l'âge de 1 an, en fonction de l'évolution de l'AMM des vaccins disponibles si :</p> <ul style="list-style-type: none"> - asplénie ; - déficit en complément et en properdine ; - traitement par inhibiteur du C5a (Soliris®).
<p>➤ Pneumocoque</p>	<p>Recommandé chez tous les patients (enfants et adultes).</p> <p>Chez le nourrisson avant l'âge de 2 ans</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vaccination par le vaccin conjugué 13-valent : schéma renforcé par 3 injections à M2, M3, M4 et un rappel à 11 mois. - 1 dose de vaccin polyosidique 23-valent sera administrée après l'âge de 2 ans au moins deux mois après la dernière dose de vaccin 13-valent. <p>Chez l'enfant âgé de 2 à 5 ans non préalablement vacciné (rattrapage)</p> <p>Vaccination par 2 doses de vaccin conjugué 13 valent administrées avec un intervalle de 8 semaines suivies d'1 dose de vaccin polyosidique 23-valent au moins 2 mois après la deuxième dose de vaccin conjugué 13-valent.</p> <p>Chez l'enfant âgé de plus de 5 ans et l'adulte non préalablement vaccinés</p> <p>1 dose de vaccin conjugué 13-valent suivie d'1 dose de vaccin polyosidique 23-valent au moins 2 mois après la dose de vaccin 13-valent.</p>
<p>➤ Papillomavirus humains</p>	<p>Mêmes recommandations qu'en population générale.</p>

<p>➤ Grippe saisonnière (vaccin injectable)</p>	<p>Pour tous les patients (enfants et adultes) chaque année selon le schéma du calendrier vaccinal en vigueur.</p>
<p>➤ Hépatite A</p>	<p>Mêmes recommandations qu'en population générale.</p>

¹ Pour la corticothérapie, la dose et la durée au delà desquelles l'administration d'un vaccin vivant est contre indiquée sont les suivantes :

- Chez l'adulte : 10 mg d'équivalent-prednisone par jour, depuis plus de 2 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 2 semaines.
- Les « bolus » de corticoïdes contre-indiquent l'administration d'un vaccin vivant durant les 3 mois qui suivent.

² Lors du traitement de la sclérose en plaques, une sérologie varicelle-zona (VZV) doit être réalisée avant d'instaurer un traitement par fingolimod chez les patients n'ayant pas d'antécédents de varicelle ou n'ayant pas été vaccinés contre la varicelle. La vaccination contre le VZV des patients ayant une sérologie négative doit être envisagée 1 mois avant le début du traitement par fingolimod. Il a également été constaté une augmentation de la fréquence des infections par le VZV chez les patients traités par natalizumab. Une attitude similaire à celle proposée pour le fingolimod vis-à-vis de la vaccination contre la varicelle peut être adoptée.

³ Lors du traitement de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne par éculizumab, la prédisposition à une infection à méningocoque augmente. Il est recommandé de vacciner les patients au moins 2 semaines avant l'administration d'un traitement par éculizumab, en utilisant un vaccin conjugué tétravalent contre les sérotypes A, C, Y et W135 et le vaccin méningo B.

Références

- [1] Lanternier F, Henegar C, Mouthon L, Blanche P, Guillevin L, Launay O. Low influenza-vaccination rate among adults receiving immunosuppressive therapy for systemic inflammatory disease. *Ann Rheum Dis.* 2008; 67(7): 1047.
- [2] Hanslik T, Wechsler B, Vaillant JN, Audrain L, Prinseau J, Baglin A, Flahault A. A survey of physicians' vaccine risk perception and immunization practices for subjects with immunological diseases. *Vaccine.* 2000; 19(7-8): 908-15.
- [3] Duchet-Niedziolka P, Launay O, Coutsinos Z, Ajana F, Arlet P, Barrou B, *et al.* Vaccination in adults with auto-immune disease and/or drug related immune deficiency: results of the GEVACCIM Delphi survey. *Vaccine.* 2009; 27(10): 1523-29.
- [4] Hanslik T, Niedziolka P, Kernéis S, Launay O; Groupe GEVACCIM. Vaccinations chez les patients ayant une maladie systémique. *Presse Med.* 2009; 38(2): 235-42.
- [5] van Assen S, Elkayam O, Agmon-Levin N, Cervera R, Doran MF, Dougados M, *et al.* Vaccination in adult patients with auto-immune inflammatory rheumatic diseases: a systematic literature review for the European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for vaccination in adult patients with auto-immune inflammatory rheumatic diseases. *Autoimmun Rev.* 2011; 10(6): 341-52.
- [6] van Assen S, Agmon-Levin N, Elkayam O, Cervera R, Doran MF, Dougados M, *et al.* EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2011; 70(3): 414-22.
- [7] Kamen DL. How can we reduce the risk of serious infection for patients with systemic lupus erythematosus? *Arthritis Res Ther.* 2009; 11: 129.
- [8] Dixon WG, Abrahamowicz M, Beauchamp ME, Ray DW, Bernatsky S, Suissa S, Sylvestre MP. Immediate and delayed impact of oral glucocorticoid therapy on risk of serious infection in older patients with rheumatoid arthritis: a nested case-control analysis. *Ann Rheum Dis.* 2012 ; 71(7): 1128-33.
- [9] Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis Rheum.* 2002; 46: 2287-93.
- [10] Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M, Bousvaros , Dhanireddy S, Sung L, Keyserling H, Kang I. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis.* 2014;58(3):309-18
- [11] Pileggi GS, De Souza CB,S, Ferriani VPL. Safety and immunogenicity of varicella vaccine in patients with juvenile rheumatic diseases receiving methotrexate and corticosteroids. *Arthritis Care Res.* 2010; 62(7): 1034–9.
- [12] Scheinberg M, Guedes-Barbosa LS, Manguiera C, Rosseto EA, Mota L, Oliveira AC,
 et
 al. Yellow fever revaccination during infliximab therapy. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010; 62(6): 96-8.
- [13] Borte S, Liebert UG, Borte M, Sack U. Efficacy of measles, mumps and rubella revaccination in children with juvenile idiopathic arthritis treated with methotrexate and etanercept. *Rheumatology (Oxford).* 2009; 48(2): 144-8.

- [14] Heijstek MW, Pileggi GC, Zonneveld-Huijssoon E, Armbrust W, Hoppenreijns EP, Uiterwaal CS, et al. Safety of measles, mumps and rubella vaccination in juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007; 66(10): 1384-7.
- [15] National Center for Immunization and Respiratory Diseases. General recommendations on immunization --- recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2011; 60(2): 1-64.
- [16] Thornburg CD, Files BA, Luo Z, Miller ST, Kalpatthi R, Iyer R, et al. Impact of hydroxyurea on clinical events in the BABY HUG trial. *Blood.* 2012;120(22):4304-10.
- [17] Steinberg MH, McCarthy WF, Castro O, Ballas SK, Armstrong FD, Smith W, et al. The risks and benefits of long-term use of hydroxyurea in sickle cell anemia: a 17.5 year follow-up. *Am J Hematol.* 2010; 85(6): 403-8.
- [18] Lederman HM, Connolly MA, Kalpatthi R, Ware RE, Wang WC, Luchtman-Jones L, et al. Immunologic effects of hydroxyurea in sickle cell anemia. *Pediatrics.* 2014; 134(4): 686-95.
- [19] Groupe de recommandations et d'étude de la drépanocytose de l'adulte (GREDA). Recommandations pratiques de prise en charge de la drépanocytose de l'adulte. *Rev Med Interne* 2015, in press.

TABLEAUX DE SYNTHÈSE DE LA LITTÉRATURE

Acronymes pour les tableaux qui suivent :

Ac	Anticorps
AJI	Arthrite juvénile idiopathique
BASDAI	<i>Bath Ankylosing Spondylitis</i>
BILAG	<i>British Isles Lupus Assessment Group</i>
DAI	<i>Disease Activity Index</i>
DAS	<i>Disease Activity Score</i>
DM	Dermatomyosite
GS	Gougerot Sjögren
HAI	Hépatite auto-immune
Hib	Haemophilus influenza de type b
LES	Lupus érythémateux systémique
MICI	Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin
MTX	Méthotrexate
P23	Vaccin pneumococcique polysaccharidique 23-valent
PCV	Vaccin pneumococcique conjugué
PR	Polyarthrite rhumatoïde
ROR	Vaccin rougeole, oreillons, rubéole
RTX	Rituximab
SLAQ	<i>Systemic Lupus Activity Questionnaire</i>
SLEDAI	<i>Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Measure</i>
SPA	Spondylarthriteankylosante
TNF	<i>Tumor necrosis factor</i>
WG	Granulomatose de Wegener

Tableau 5A - Etudes sur la vaccination contre la grippe des patients traités par immunosuppresseurs, biothérapie et/ou corticothérapie pour une maladie auto-immune ou inflammatoire chronique

Références	Maladie en cause	Vaccin	Schéma d'essai	Nombre de patients	Principaux résultats
Kivitz AJ, J Rheumatol 2014	PR	Grippe Pneumo23	Essai randomisé. Deux groupes de patients, traités par placebo ou certolizumab. Immunogénicité à 4 semaines.	224 patients	L'introduction du certolizumab n'a pas d'impact sur l'immunogénicité.
Kogure T, Clin Rheumatol 2014	PR	Grippe	Cohorte prospective	57 patients	Existence d'une immunogénicité, indépendante des données cliniques et biologiques de base. La seule association retrouvée était une immunogénicité réduite chez les patients traités par biothérapie.
Kapetanovic MC, Arthritis Res Ther 2014	PR, SPA	Grippe	Essai comparatif ouvert Vaccin grippe A(H1N1)2009, avec adjuvant, une dose Immunogénicité à 8 mois.	291 patients	Diminution marquée de l'immunogénicité chez les patients traités par RTX, peu importante chez les patients traités par anti-TNF en monothérapie.
Woerner A, Hum Vaccine 2014	Diverses MAI	Grippe	Essai comparatif ouvert Vaccin saisonnier	36 enfants malades 16 contrôles	Diminution d'immunogénicité comparativement aux sujets sains. Bonne tolérance.
Hagihara Y, J Crohns Colitis 2014	MICI	Grippe	Cohorte prospective Vaccin saisonnier	88 sujets	Diminution de l'immunogénicité
Gofinet Pasoto S, Vaccine 2013	GS	Grippe	Essai comparatif ouvert Vaccin grippe A(H1N1)2009, sans adjuvant, une dose Immunogénicité à J21	36 patients 36 sujets sains	Immunogénicité identique entre patients et sujets sains. Bonne tolérance. Augmentation du titre d'Ac anti SSA et SSB un an après la vaccination, sans traduction clinique.

Ribeiro AC, Arthritis Care Res 2013	PR	Grippe	Essai comparatif ouvert Vaccin grippe A(H1N1)2009, sans adjuvant, une dose	11 patients traités par abatacept 33 patients traités par MTX 55 sujets sains	Diminution de l'immunogénicité, plus marquée chez les patients recevant de l'abatacept.
Kobashigawa T, Scand J Rheumatol 2013	PR	Grippe	Cohorte Vaccin saisonnier, durant 4 saisons (2001-2007)	Entre 3529 et 4872 patients selon la saison	Après regroupement des 4 saisons : diminution significative du taux d'attaque de grippe chez les sujets vaccinés. Pas d'association avec le traitement suivi ni avec l'activité de la maladie.
Kostianovsky A, Clin Exp Rheumatol. 2012	Diverses MAI	Grippe	Cohorte Vaccin saisonnier et/ou Vaccin grippe A(H1N1)2009, sans adjuvant, deux doses	199	Séroprotection obtenue dans 64 % des cas pour le vaccin saisonnier et dans 83 % des cas pour le vaccin pandémique. Bonne tolérance.
Guissa VER, Clin Exp Rheumatol 2012	DM juvénile	Grippe	Essai comparatif ouvert Vaccin grippe A(H1N1)2009, sans adjuvant, une dose	30 patients 81 sujets sains	Diminution de l'immunogénicité Bonne tolérance
Adler S, Rheumatology 2012	Diverses MAI	Grippe	Essai comparatif ouvert Vaccin grippe A(H1N1)2009, avec AS03, une dose Sujets préalablement vaccinés contre la grippe saisonnière	149 patients 40 sujets contrôles	Diminution de l'immunogénicité comparativement aux contrôles, d'autant plus marquée que les sujets recevaient du MTX, du RTX ou de l'abatacept (sans impact de la corticothérapie ni des anti-TNF). Bonne tolérance.
Dell'Era L, Vaccine, 2012	AJI	Grippe	Essai comparatif ouvert Vaccin grippe saisonnière, adjuvant MF59 Trois groupes : PR avec etanercept, PR sans etanercept, contrôles Immunogénicité (S4, S12) Tolérance	30 PR avec etanercept 30 PR sans etanercept 30 contrôles	Immunogénicité réduite dans le groupe etanercept, mais pas dans le groupe des PR sans etanercept. Bonne tolérance.

Aikawa NE, J Rheumatol, 2012	Divers rhumatis- mes pédiatri- ques	Grippe	Essai comparatif ouvert Vaccin grippe H1N1 2009, sans adjuvant Deux groupes : rhumatismes pédiatriques, contrôles Immunogénicité (S3) Tolérance	99 LES 93 AJI 18 dermatomyosites 11 sclérodermies 16 vascularites 91 contrôles	Immunogénicité diminuée chez les sujets atteints de rhumatisme pédiatrique, mais restant « adéquate ». La diminution d'immunogénicité est associée à la prise de corticoïdes. Bonne tolérance.
Miraglia JL, PloS ONE, 2011	PR AJI	Grippe	Cohorte Vaccin grippe H1N1 2009, sans adjuvant Immunogénicité (S3) Tolérance	260 PR 83 AJI	Immunogénicité réduite pour les PR, satisfaisante pour les AJI. Bonne tolérance.
Mathian A, Arthritis Rheum, 2011	LES	Grippe	Cohorte Vaccin grippe A(H1N1)2009, sans adjuvant, deux doses (S0, S3) Immunogénicité (S3, S6) Tolérance (SELENA, BILAG, SLAQ)	111 LES	Immunogénicité partiellement acquise à S3, complètement acquise à S6. Facteur de non réponse : traitement immunosuppresseur, lymphopénie (< 1 000). Bonne tolérance.
Crowe SR, Arthritis Rheum, 2011	LES	Grippe	Cohorte Vaccin grippe Immunogénicité (S2, S6, S12)	72 LES	Diminution de l'immunogénicité chez les patients caucasiens, ayant un LES plus actif et recevant une corticothérapie.
Iwamoto M, Rheumatol Int, 2011	PR	Grippe	Essai comparatif ouvert Vaccin grippe A(H1N1)2009, sans adjuvant Deux groupes : PR et sujets sains Immunogénicité (3-6 semaines)	89 PR 14 sujets sains	Diminution de l'immunogénicité comparativement aux sujets sains.

Gabay C, Arthritis Rheum, 2011	PR SPA Connectivites Vascularites	Grippe	Essai comparatif ouvert Vaccin grippe A(H1N1)2009, avec AS03, deux doses Six groupes : PR, SPA, LES, vascularites, divers, sujets sains Immunogénicité (3-4 semaines)	82 PR 45 SPA 18 LES 18 divers 138 sujets sains	L'immunogénicité de 2 doses est similaire à celle d'une dose chez les sujets sains. L'âge croissant, les immunosuppresseurs et l'utilisation récente de RTX (moins 3 mois) diminuent l'immunogénicité. Pas de réduction significative de l'immunogénicité avec les anti-TNF. Pas d'effet indésirable.
Arad U, Vaccine, 2011	PR	Grippe	Essai comparatif ouvert Vaccin grippe saisonnière trivalent sans adjuvant Deux groupes : PR et sujets sains Immunogénicité humorale et cellulaire (4-6 semaines)	46 PR 16 sujets sains	Pas de différence d'immunogénicité cellulaire. Pas d'impact du RTX sur l'immunogénicité cellulaire. Diminution de l'immunité humorale chez les patients recevant du RTX.
Saad CGS, Ann Rheum Dis, 2011	PR Connectivites Vascularites	Grippe	Essai prospectif ouvert Vaccin grippe A(H1N1)2009, sans adjuvant Deux groupes : maladie inflammatoire et sujets sains Immunogénicité (3 semaines)	1 668 maladies inflammatoires 234 sujets sains	Réduction significative de l'immunogénicité. Bonne tolérance.
Lu CC, Vaccine, 2011	LES	Grippe	Essai prospectif ouvert Vaccin grippe A(H1N1)2009, sans adjuvant Deux groupes : LES, sujets sains Immunogénicité (3 semaines et 6 mois)	21 LES 15 sujets sains	Immunogénicité similaire.

Elkayam O, Arthritis Care Res, 2011	PR LES SPA	Grippe	Essai prospectif ouvert Vaccin grippe A(H1N1)2009, avec MF59 Cinq groupes : PR, LES, SPA, rhum pso, sujets sains Immunogénicité (4 semaines) Activité de la maladie (DAS28, SLEDAI, BASDAI)	41 PR 21 LES 17 rhumatismes psoriasiques 15 SPA 25 sujets sains	Diminution de l'immunogénicité chez les malades, notamment chez les sujets atteints de PR et SPA. Pas de modification de l'activité de la maladie.
Ribeiro AC, Ann Rheum Dis, 2011	PR	Grippe	Essai prospectif ouvert Vaccin grippe A(H1N1)2009, sans adjuvant Deux groupes : PR et sujets sains Immunogénicité (3 semaines) Activité de la maladie (DAS28)	340 PR 234 contrôles	L'activité de la maladie n'était pas modifiée par la vaccination. L'activité de la maladie n'avait pas d'impact sur l'immunogénicité. Diminution significative de l'immunogénicité dans le groupe PR.
Rehnberg M, Arthritis Res Ther 2010	PR	Grippe Pneumo23	Essai comparatif ouvert Vaccin grippe saisonnière et PNEUMO23® Trois groupes : 6 mois post RTX, 6 jours pré-RTX et PR jamais traitées par RTX	8 pre RTX 11 post RTX 10 contrôles	Diminution de la réponse dans le groupe post RTX. Pas d'impact des anti-TNF sur les résultats.
Van Assen S, Arthritis Rheu, 2010	PR	Grippe	Essai comparatif ouvert Vaccin grippe saisonnière Trois groupes : post-RTX précoce (4 à 8 semaines), post-RTX tardif (6 à 10 mois), MTX et sujets sains Immunogénicité à S4 Tolérance (DAS28)	11 PR post-RTX précoce 12 PR post-RTX tardif 20 PR MTX 29 sujets sains	Diminution de la réponse dans le groupe RTX, surtout le groupe RTX précoce. Meilleure réponse si vaccination grippe par le passé. Bonne tolérance.

Salemi S, Clin Immunol, 2010	PR	Grippe	Essai comparatif ouvert Vaccin grippe saisonnier, sans adjuvant, pendant 1 à 3 saisons successives Trois groupes : PR vaccinés et PR non vaccinés (tous traités par anti-TNF, corticoïdes et MTX) et 20 sujets sains Immunogénicité humorale et cellulaire (1 et 6 mois) Activité de la maladie (DAS)	28 PR vaccinés 20 PR non vaccinés 20 sujets sains	Bonne réponse anti-influenza A, réponse anti-influenza B insuffisante. Bonne tolérance.
Holvast A, Ann Rheum Dis, 2010	Wegener	Grippe	Essai prospectif ouvert Deux groupes : WG vaccinés et sujets sains Vaccin grippe saisonnier Immunogénicité cellulaire (S4)	25 WG vaccinés 25 sujets sains	Immunogénicité satisfaisante, similaire aux sujets sains.
Holvast A, Ann Rheum Dis, 2009	Wegener	Grippe	Essai prospectif ouvert Trois groupes : WG quiescent vaccinés et non vaccinés (randomisé) et sujets sains Vaccin grippe saisonnier Immunogénicité humorale (S12) Tolérance (BIVAS, ANCA)	49 WG vaccinés 23 WG non vaccinés 49 sujets sains	Immunogénicité satisfaisante, moins bonne pour H1N1. Bonne tolérance.
Zinman L, Muscle Nerve, 2009	Myasthénie	Grippe	Etude <i>case-series</i> Vaccin grippe saisonnier Hospitalisation pour poussée de myasthénie	513 patients	Pas d'augmentation du risque d'hospitalisation succédant à la vaccination.

Holvast A, Arthritis Rheum, 2009	LES	Grippe	Essai prospectif ouvert Deux groupes : LES et sujets sains Vaccin grippe saisonnier Immunogénicité humorale et cellulaire (S4) Tolérance (SLEDAI)	54 patients 54 sujets sains	Diminution de l'immunogénicité humorale et cellulaire. Bonne tolérance.
Holvast A, Rheumatology, 2009	LES	Grippe	Essai prospectif ouvert Deux groupes : LES quiescent et sujets sains Vaccin grippe saisonnier, deux doses (S0, S4) Immunogénicité (S4, S8) Tolérance (SLEDAI)	52 patients 28 sujets sains	Immunogénicité similaire, bénéfique de la 2ème dose seulement chez les sujets non vaccinés l'année précédente. Bonne tolérance.
Wallin L, Acta Reumatol Port, 2009	LES	Grippe	Essai prospectif ouvert Vaccin grippe saisonnier 2 groupes : LES et sujets sains Immunogénicité à S6 Activité de la maladie	47 LES 27 sujets sains	Séroprotection équivalente, mais séroconversion réduite, non dépendante des traitements reçus. Bonne tolérance.
Oren S, Ann Rheum Dis, 2008	PR	Grippe	Essai prospectif ouvert Vaccin grippe saisonnier 3 groupes : PR avec RTX, PR sans RTX et sujets sains Immunogénicité à S4 Activité de la maladie	14 RTX 29 sans RTX 21 sujets sains	Diminution du pourcentage de répondeurs dans le groupe RTX. Bonne tolérance.

Zycinska K, J Physiol Pharmacol., 2007	Wegener	Grippe	Essai prospectif ouvert Vaccin grippe saisonnier Trois groupes : WG en rémission et vacciné, WG actif et non vacciné, sujets sains Immunogénicité à S4	35 WG en rémission, vaccinés 28 WG actifs, non vaccinés 35 sujets sains	Immunogénicité comparable aux sujets sains.
Kaine JL, J Rheumatol, 2007	PR	Grippe Pneumo23	Essai prospectif ouvert Vaccin grippe saisonnier 2 groupes : Adalimumab (8 jours après début du traitement) et placebo Immunogénicité à S4	99 Adalimumab 109 placebo	Pas de modification de l'immunogénicité pour pneumocoque et grippe.
Gelinck LBS, Ann Rheum Dis, 2007	PR	Grippe	Essai prospectif ouvert Vaccin grippe saisonnier 3 groupes : RTX + MTX, anti-TNF + autre et sujets sains Immunogénicité à S4	4 RTX + MTX 19 anti-TNF + autre 20 sujets sains	Nette diminution dans le groupe RTX.
Del Porto F, Vaccine, 2006	LES PR	Grippe	Essai prospectif ouvert Vaccin grippe saisonnière Dosage Ac avant la vaccination et à J30 Surveillance tolérance clinique et/ou biologique à J30, J90 et J180	14 LES+10 PR vaccinés Sujets contrôles : 14 LES+10 PR non vaccinés 10 sujets sains vaccinés	Pas de différence entre les groupes en termes d'immunogénicité ni de tolérance. Vaccin immunogène et bien toléré.
Fomin I, Ann Rheum Dis, 2006	PR	Grippe	Essai prospectif ouvert Vaccin grippe saisonnier Deux groupes : PR et sujets sains Immunogénicité à S6 Tolérance	82 patients 30 sujets contrôles sains	Immunogénicité diminuée chez les patients/sujets contrôles sains. Bonne tolérance. Pas d'impact des traitements (mais pas de RTX dans ce groupe).

Holvast A, Ann Rheum Dis, 2006	LES	Grippe	Essai prospectif ouvert Vaccin grippe saisonnière 4 groupes de patients: 1-sans traitement 2- hydroxychloroquine+prednisone< 10mg/j 3- azathioprine+prednisone<10mg/j 4- prednisone>10mg/j Surveillance tolérance clinique -Dosages AC à J0 et J30	56 patients 18 sujets contrôles sains	Immunogénicité diminuée chez les patients/sujets contrôles sains Bonne tolérance Un traitement par azathioprine semble être un facteur de risque de mauvaise réponse.
Stojanovich L, Clin Dev Immunol, 2006	LES PR	Grippe	Essai prospectif ouvert Vaccin grippe saisonnière Dans l'année suivant la vaccination, surveillance de l'activité de la maladie et des événements respiratoires	69 LES 54 PR 23 LES et 23 PR vaccinés 46 LES et 31 PR non vaccinés	Bonne tolérance Moins d'infections dans le groupe vacciné

Schwid SR, Neurology, 2006	SEP	Grippe	Essai prospectif ouvert` Vaccin grippe saisonnière 86 patients traités par INF beta 1a 77 non traités par INF beta 1a Pas d'IS ni corticoïdes Dosage Ac à J0, J21, J28	163 patients	Réponse comparable entre les 2 groupes.
Mercado U, Rev Invest Clin, 2004	LES	Grippe	Essai prospectif ouvert Vaccin grippe saisonnière 17/18:prednisone (moyenne 14,02 mg/j) 2/18:prednisone+cyclophosphamide IV Dosage Ac à S0 et S4 Dosage autoAc à S0, S4 et S8	18 patients 18 sujets contrôles sains	Immunogénicité diminuée chez les patients/sujets contrôles sains. Bonne tolérance.
Abu-Shakra M, J Rheumatol, 2002	LES	Grippe	Essai prospectif ouvert Vaccin grippe saisonnière 17 patients: prednisone (dose moyenne12mg/j) 9 :hydrochychloroquine 3 :azathioprine 4 :MTX Dosage Ac à S0 et S6	24 patients	Immunogénicité plus faible que celle observée dans la population générale. 75 % des patients sont répondeurs à au moins 1 des 3 Ag. Les facteurs de risque de mauvaise réponse semblent être : un traitement par azathioprine ou prednisone>10 mg/j, âge >50ans.
Abu-Shakra M, Clin Rheumatol, 2002	LES	Grippe	Essai prospectif ouvert Vaccin grippe saisonnière Dosage auto Ac à S0, S6 et S12	Même 24 patients que dans J Rheumatol 2000	Génération d'auto-Ac suite à la vaccination. Effet transitoire (<12S). Pas de retentissement clinique.

Abu-Shakra M, J Rheumatol, 2000	LES	Grippe	Essai prospectif ouvert Vaccin grippe saisonnière 21 cas, 20 contrôles sous prednisone 15 cas, 15 contrôles sous antipaludéens 8 cas, 10 contrôles sous azathioprine 6 cas, 3 contrôles sous MTX 0 cas, 3 contrôles sous cyclophosphamide SLEDAI à S6 et S1212	24 patients vaccinés 24 patients contrôles non vaccinés	Bonne tolérance. SLEDAI comparable dans les 2 groupes.
Miller AE Neurology, 1997	SEP	Grippe	Essai randomisé en double aveugle Vaccination grippe saisonnière chez 49 patients Placebo chez 54 patients Patient non traités par corticoïdes ni IS Suivi pendant 6 mois	103 patients	Bonne tolérance. Pas de différence en termes de poussée dans les 2 groupes. Pas de différence significative en termes de nombre de cas de grippe dans les 2 groupes.
Mokhtarian F, Mult Scler, 1997 (abstract)	SEP	Grippe	Essai randomisé Vaccin grippe saisonnière 11 vaccinés 9 non vaccinés Suivi pendant 6 mois	19 patients	Pas de différence en termes de poussée dans les 2 groupes. Pas de différence en termes de nombre de cas de grippe.
Salvetti, J Neurol, 1995 (abstract)	SEP	Grippe	Essai prospectif ouvert Vaccin grippe saisonnière Suivi clinique 1 an avant et 1 an après la vaccination	6 patients	Pas de différence en termes de poussée entre les 2 périodes pour 5 patients. 1 cas d'exacerbation post vaccination (patient ayant une maladie évolutive).

Turner-Stokes L, Ann Rheum Dis, 1988	LES PR	Grippe	Essai prospectif ouvert Vaccin grippe saisonnière	28 LES 10 PR	Bonne tolérance. Immunogénicité diminuée.
Herron, JAMA, 1979	Diverses MAI	Grippe	Essai prospectif ouvert Vaccin grippe saisonnière Suivi pendant 4 mois	62 patients 32 sujets contrôles sains	Bonne tolérance. Réponse diminuée/sujets sains. Réponse comparable dans le sous groupe LES/sujets sains. Corticothérapie facteur de mauvaise réponse.
Brodman R, Ann Intern Med, 1978	LES	Grippe 2 injections	Essai prospectif ouvert Vaccin grippe saisonnière 23: prednisone (moyenne 20mg/j) 3 : azathioprine 18: hydroxychloroquine	46 patients 58 sujets contrôles sains	Immunogénicité comparable. Bonne tolérance. Pas d'effet significatif des traitements par prednisone, azathioprine ou hydroxychloroquine.
Ristow SC, Ann Intern Med, 1978	LES	Grippe	Essai prospectif ouvert Vaccin grippe saisonnière 8 patients >10 mg/j de prednisone 4 : azathioprine 1 : cyclophosphamide 1 : chlorambucil Dosage Ac à S0 et S4, S8	29 patients 29 sujets contrôles sains	14/29 patients et 18/29 sujets contrôles répondeurs. Bonne tolérance. Mais un cas de néphrite chez patient ayant une maladie active. Normalisation de la fonction rénale après augmentation du traitement par corticoïdes. Pas d'effet significatif des traitements.
Louie JS, Ann Intern Med, 1978	LES	Grippe	Essai prospectif ouvert Vaccin grippe saisonnière 10: prednisone 1: prednisone+azathioprine	11 patients 8 sujets contrôles sains	Immunogénicité comparable. Bonne tolérance. Mais un cas de glomérulonéphrite chez patient ayant une maladie active dans les 3 mois suivant la vaccination.

Williams GW, Ann Intern Med, 1 978	LES	Grippe	Essai randomisé en double aveugle Vaccination grippe saisonnière chez 19 patients et 18 contrôles Placebo chez 21 patients et 18 contrôles Suivi pendant 20 semaines	40 patients 36 sujets contrôles sains	Immunogénicité diminuée. Un facteur de risque de mauvaise réponse semble être un traitement par prednisone >20mg/j
---	-----	--------	--	--	--

Tableau 5B - Etudes portant sur la vaccination contre les infections invasives à pneumocoque des patients traités par immunosuppresseurs, biothérapie et/ou corticothérapie pour une maladie auto-immune ou inflammatoire chronique

Références	Maladie en cause	Vaccin	Schéma d'essai	Nombre de patients	Principaux résultats
Bingham CO 3rd, Ann Rheu Dis 2014	PR	Pneumo23, Tétanos	Cohorte prospective. Immunogénicité à 8 semaines	91 patients	Pas d'impact du tocilizumab sur l'immunogénicité. Bonne tolérance.
Mori S, Ann Rheum Dis 2014	PR	Pneumo23	Essai prospectif ouvert Quatre groupes vaccinés - Traitement par tocilizumab - Traitement par tocilizumab et MTX - Traitement par MTX - Non traité Immunogénicité à 4-6 semaines	190 patients	Pas d'impact du tocilizumab sur l'immunogénicité. Bonne tolérance
Kapetanovic MC, Arthritis Res Ther 2013	PR	Prevenar	Essai prospectif ouvert Immunogénicité à 4-6 semaines	88 patients	Diminution de l'immunogénicité chez les patients traités par RTX, moins marqué chez les patients traités par abatacept et encore moins marquée chez les patients traités par tocilizumab
Kapetanovic MC, Arthritis Res Ther 2013	PR, SPA	Prevenar	Cohorte prospective Immunogénicité à 1,5 an	398 patients	Décroissance significative des titres d'anticorps après 1,5 an, plus marquée chez les sujets ayant une maladie ancienne, traitée par MTX ou anti-TNF.

Fiorino G, Inflamm Bowel Dis, 2012	MICI	Pneumo23	Essai prospectif ouvert Quatre groupes vaccinés - Traitement par mesalamine - Traitement par azathioprine - Traitement par Infliximab (AZA) - traitement par Infliximab et AZA	96 patients	Diminution de l'immunogénicité chez les patients recevant de l'infliximab comparativement aux patients traités par mesalamine seule. Pas de réduction de l'immunogénicité chez les patients traités par AZA seul.
Coulson E, Ann Rheum Dis, 2011	PR	Pneumo23	Etude rétrospective PR traitées par MTX Deux groupes : vaccinés et non vaccinés Immunogénicité et efficacité	152 patients, dont 28 non vaccinés	Titre d'anticorps plus élevés chez les vaccinés. Augmentation du risque de pneumonie chez les patients recevant une corticothérapie et chez ceux n'ayant pas été vaccinés.
Kapetanovic MC, ArthritisRheum 2011	PR SPA	Prevenar	Essai prospectif ouvert 6 groupes de patients - PR traités par MTX - PR traités anti-TNF - SPA traités par MTX - SPA traités anti-TNF - SPA sans MTX ni anti-TNF (contrôles) Immunogénicité à 4-6 semaines	505 patients	L'âge croissant et le MTX diminuent l'immunogénicité. Pas de réduction significative de l'immunogénicité avec les anti-TNF.
Kapetanovic MC, Clin Rheumatol 2011	PR	Pneumo23 Prevenar	Essai prospectif ouvert 3 groupes de patients - PCV7 : PR traités par MTX +/- anti-TNF - P23 : PR traités par MTX +/- anti-TNF - P23 : contrôles Immunogénicité à 4-6 semaines	PCV : 253 PR P23 : 149 PR P23 : 47 contrôles	Pas de différence entre les deux vaccins. L'âge croissant et le MTX diminuent l'immunogénicité.

Bingham CO, Arthritis Rheum, 2010	PR	Pneumo23 Tétanos	Essai comparatif ouvert Deux groupes : RTX + MTX et MTX seul Immunogénicité à S4	65 RTX + MTX 28 MTX	Diminution de la réponse pneumocoque dans le groupe RTX. Pas de différences pour la réponse tétanos.
Rehnberg M, Arthritis Res Ther, 2010	PR	Grippe Pneumo23	Essai comparatif ouvert Vaccin grippe saisonnière et PNEUMO23® Trois groupes : 6 mois post RTX, 6 jours pré-RTX et PR jamais traitées par RTX	8 pre RTX 11 post RTX 10 contrôles	Diminution de la réponse dans le groupe post RTX. Pas d'impact des anti-TNF sur les résultats.
Farmaki E, Vaccine 2010	AJI	Prevenar	Essai comparatif ouvert Deux doses de PREVENAR7® Deux groupes : avec ou sans anti-TNF Immunogénicité à S6, <u>avant</u> la 2 ^{ème} dose	31 anti-TNF 32 sans anti-TNF	Diminution de la réponse dans le groupe anti-TNF, qui restait toutefois « protectrice ».
Kaine , J Rheumatol, 2007	PR	Pneumo23 Grippe	Essai prospectif ouvert Vaccin saisonnier 2 groupes : Adalimumab (8 jours après début du traitement) et placebo Immunogénicité à S4	99 Adalimumab 109 placebo	Pas de modification de l'immunogénicité pour pneumocoque et grippe.
Visvanathan S, J Rheumatol 2007	PR	Pneumo23	Essai prospectif ouvert 3 groupes de patients - PR traités par anti-TNF 3mg/kg + MTX - PR traités par anti-TNF 6mg/kg + MTX - PR traités par placebo + MTX Immunogénicité à 4-6 semaines	70 patients	Pas de réduction significative de l'immunogénicité avec les anti-TNF.

Kapetanovic MC, Rheumatology 2006	PR	Pneumo23	Essai comparatif ouvert Deux groupes de patients : PR et contrôles Immunogénicité à 4-6 semaines	149 PR 47 contrôles	Augmentation des titres d'anticorps dans les deux groupes, diminuée dans le groupe PR, essentiellement chez les patients recevant du MTX (pas chez les patients recevant un anti-TNF seul).
Elkayam O, Autoimmunity, 2005	LES	Pneumo23	Essai prospectif ouvert 45 % sous prednisone < 10mg/j 16,6 % sous prednisone > 10mg/j 66,7% sous MTX 4,2 % sous cyclophosphamide Dosage Auto Ac à M0 et M2 SLEDAI	24 patients	Bonne tolérance clinique et immunologique.
Mease PJ, J Rheumatol, 2004	Rhum Pso	Pneumo23	Essai prospectif ouvert Deux groupes : -MTX + Etanercept, - MTX + placebo Vaccination un mois après le début du traitement Immunogénicité à S4	205 patients randomisés etanercept vs placebo	Pas d'impact de l'etanercept sur l'immunogénicité. Réduction de l'immunogénicité avec l'âge et l'utilisation de MTX.
Mercado U, Rev Invest Clin, 2003	LES	Pneumo-coque	Essai prospectif ouvert	12 patients atteints de LES (5 avec une atteinte rénale)	Immunogénicité diminuée à un mois et 8 mois.
Elkayam O, Clin Infect Dis, 2002	LES PR	Pneumo23	Essai prospectif ouvert Dosage Ac à M0 et M1	42 PR 24 LES Groupe contrôle	33,3% des PR et 20,8% des LES répondent à aucun ou à seulement 1/7 sérotypes testés Bonne tolérance
Tarjan P, Scand J Rheumatol, 2002	LES	Pneumo-coque	Essai prospectif ouvert Prednisone < 20mg/j 2 patients sous azathioprine Dosage AutoAc à M0 et M1	18 patients 9 sujets sains contrôles	Bonne tolérance immunologique à 1 mois

Battafarano DF, Arthritis Rheum, 1998	LES	Pneumo-coque Tétanos Hib	Essai prospectif ouvert Dosage Ac à S0 et S12	73 patients	Immunogénicité diminuée à 3 mois chez les patients ayant un score d'activité du LES plus élevé, notamment en cas d'atteinte rénale et recevant les traitements IS les plus lourds. Bonne tolérance
Lipnick RN, J Rheumatol, 1985	LES	Pneumo-coque (14 valent)	Essai randomisé en double aveugle vaccin vs placebo 17: prednisone+cyclophosphamide et/ou azathioprine 60 patients sans IS 51: prednisone Dosage Ac à M0, M1 et M6	77 patients	Réponse non modifiée par les IS.
McDonald E, J Rheumatol, 1984	LES	Pneumo-coque	Essai prospectif ouvert Dosage Ac à M0, M1 et A1 (première étude) puis A2, A3	38 patients (première étude) puis 19 patients 5 sujets sains contrôles	Immunogénicité diminuée à trois ans. Vaccin bien toléré.
Jarrett MP, Arthritis Rheum, 1980	LES	Pneumo-coque(14 valent)	Essai prospectif ouvert Prednisone seul chez 29/38 Prednisone+ azathioprine chez 9/38 Dosage Ac à M0, M1 et A1	38 patients vaccinés 23 patients contrôles non vaccinés 17 sujets sains contrôles	Immunogénicité diminuée. Bonne tolérance.
Karsh J Arthritis Rheum, 1980	Sjögren	Pneumo-coque(14 valent)	Essai randomisé en double aveugle vaccin versus placebo Majorité des patients vaccinés était sous prednisone (6/16 vs 1/16) Pas d'IS Dosage Ac à M0, M1, M6	32 patients	Vaccin immunogène à 1 mois. Mais immunogénicité diminuée dès 6 mois. Bonne tolérance.

Klippel JH, Arthritis Rheum, 1979	LES	Pneumocoque	Essai randomisé, en double aveugle vaccin versus placebo Dosage Ac à M0, M1	40 patients	Vaccin immunogène à 1 mois. Bonne tolérance.
--	-----	-------------	---	-------------	---

Tableau 5C - Etudes portant sur la vaccination contre le virus de l'hépatite B des patients traités par immunosuppresseurs, biothérapie et/ou corticothérapie pour une maladie auto-immune ou inflammatoire chronique

Références	Maladie en cause	Vaccin	Schéma d'essai	Nombre de patients	Principaux résultats
Aytac MB, Clin Exp Rheumatol 2011	LES	VHB	Essai prospectif ouvert 3 doses vaccinales	20 patients 24 sujets sains contrôles	Séroconversion obtenue pour 80 % des patients, à des titres inférieurs aux contrôles. Bonne tolérance
Kuruma KA, Lupus, 2007	LES	VHB	Essai prospectif ouvert 3 doses vaccinales Patients ne recevant ni IS ni prednisone > 20mg/j Dosage Ac avant vaccination et 1 mois après la dernière dose	28 patients	93 % de séroconversion après les 3 doses. Pas de modification significative du SLEDAI après chaque dose. Nombre de poussée, l'année de la vaccination comparable au nombre observé l'année précédant la vaccination. Vaccination immunogène et bien tolérée.
Erkek E, J Gastroenterol Hepatol, 2005	Behçet	VHB	Essai prospectif ouvert 3 doses vaccinales Dosage Ac 1-3 mois après la dernière injection	13 patients 15 sujets sains contrôles	92,8 % <i>versus</i> 93,8 % de répondeurs.
Elkayam O, Ann Rheum Dis, 2002	PR	VHB	Essai prospectif ouvert 3 doses vaccinales Parmi les sujets vaccinés 10 : prednisone 17 : MTX 2 : azathioprine Suivi clinique à M0, M2, M7 Dosage AC à M0 et M7	44 patients 22 vaccinés 22 non vaccinés	Bonne tolérance. Activité de la maladie comparable dans les deux groupes 68 % de répondeurs. Facteurs de risque de mauvaise réponse : l'âge et les scores élevés de douleur sur EVA.

Gartner, Arthritis Rheum, 1996	LES	VHB	Essai prospectif ouvert Patients ne recevant ni IS ni prednisone > 10mg/j 3 doses vaccinales 4 ^{ème} dose pour 7 patients	14 patients 14 sujets sains contrôles	Immunogénicité diminuée, même malgré 4 doses. Bonne tolérance.
Confavreux, New Engl J Med, 2005	SEP	VHB Tétanos grippe	Etude Case Crossover	96 patients	Risque relatif de poussée si vacciné dans les 2 mois précédant la poussée (=période à risque) vs vacciné dans les 8 mois précédant la période à risque : 0,71 (0,40-1,26).

Tableau 5D - Etudes portant sur la vaccination contre diverses infections(en dehors de la grippe, des infections invasives à pneumocoque et de l'hépatite B) des patients traités par immunosuppresseurs, biothérapie et/ou pour une maladie auto-immune ou inflammatoire chronique

AJI : arthrite juvénile idiopathique ; HAI : hépatite auto-immune ; HVA : hépatite virale A ; HVB : hépatite virale B ; IS : immunosuppresseurs ; LES : lupus érythémateux systémique ; MTX : méthotrexate ; MG :moyenne géométrique ; PR: polyarthrite rhumatoïde ; ROR : rougeole, oreillons, rubéole ; SEP : sclérose en plaques

Références	Maladie en cause	Vaccin	Schéma d'essai	Nombre de patients	Principaux résultats
Askling HH, Travel Med Infect Dis 2014	PR	HAV	Cohorte prospective. Immunogénicité jusqu'à 24 mois. Deux doses à 6 mois d'intervalle.	53 patients	A 24 mois, 86 % des sujets sont encore protégés.
Heijstek MW, JAMA 2014	AJI	ROR (revaccination)	Essai randomisé multicentrique ouvert Revaccination, après suspension des traitements par biothérapie	68 patients vaccinés 69 patients non vaccinés	Immunogénicité conservée. Bonne tolérance comparativement aux sujets non vaccinés.
Heijstek MW, Ann Rheum Dis 2014	AJI	HPV bivalent	Cohorte prospective	68 patientes 55 sujets sains	Immunogénicité conservée, mais moins importante chez les malades que chez les sujets sains, 12 mois après la vaccination. Bonne tolérance.
Grimaldi-Bensouda L. Arthritis Rheum 2014	LES	Multiples	Cas-témoins prospectif	105 cas 712 témoins	Pas d'association entre lupus et vaccination
Stoof SP, Ann Rheum Dis 2014	AJI	Méningocoque C conjugué	Cohorte rétrospective	127 patients 1 527 sujets contrôles	Diminution de l'immunogénicité, surtout chez les patients traités par biothérapie

Arnheim-Dahlström L, BMJ 2013	Maladies auto-immunes	HPV quadrivalent	Cohorte	296 826 filles vaccinées 696 420 filles non vaccinées	Pas de d'association entre vaccination et maladies auto-immunes
Mok CC, Ann Rheum Dis. 2012	LES	HPV quadrivalent	Cas-témoins	50 cas 50 témoins	Légère diminution de l'immunogénicité. Bonne tolérance.
Bingham CO, Arthritis Rheum, 2010	PR	Pneumo23 Tétanos	Essai comparatif ouvert Deux groupes : RTX + MTX et MTX seul Immunogénicité à S4	65 RTX + MTX 28 MTX	Diminution de la réponse pneumocoque dans le groupe RTX. Pas de différence pour la réponse tétanos.
Pileggi GS, Arthritis Care Res 2010	AJI	Varicelle	Essai comparatif ouvert	- 25 patients, recevant tous du MTX, et pour certains des corticoïdes et/ou autre DMARD, sans antécédent connu de varicelle - 18 enfants contrôles sains sans antécédent connu de varicelle	Diminution de l'immunogénicité. Bonne tolérance.
Scheinberg M, Arthritis Care Res, 2010	PR	Fièvre jaune (revaccination)	Essai comparatif ouvert Deux groupes : patients ayant déjà été vaccinés il y a plus de 10 ans, traités par anti-TNF + MTX, vaccinés un mois après la perfusion d'inflximab, et sujets sains Immunogénicité à S4	17 anti-TNF + MTX 15 sujets sains	Bonne réponse au vaccin. Bonne tolérance.

Borte S, Rheumatology, 2009	AJI	ROR (<u>revaccina- tion</u>)	Essai comparatif ouvert Deux groupes : AJI et sujets sains Immunogénicité humorale et cellulaire à M6 Tolérance	15 AJI 22 contrôles	Immunogénicité conservée, comparativement au groupe contrôle, y compris chez les sujets traités par MTX et etanercept. Bonne tolérance.
Heijstek MW, Ann Rheum Dis, 2007	AJI	ROR (<u>revaccinatio n</u>)	Cohorte rétrospective Entre 1989 et 1996 Comparaison de l'activité de la maladie et des traitements 6 mois avant la revaccination et 6 mois après chez 207 patients Comparaison de l'activité de la maladie chez des patients vaccinés (n=108) à des patients non encore vaccinés du même âge (n=86)	314 patients	Pas d'augmentation de l'activité de la maladie dans groupe vacciné/ groupe non encore vacciné.
Zonneveld- Huijssoon E, Arthritis Rheum, 2007	AJI	Méningo- coque C	Etude de cohorte 4 groupes de patients: 1-sans traitement 2- AINS 3- faibles doses de MTX 4- fortes doses de MTX+/-anti- TNF+/-ciclosporine Surveillance de l'activité de la maladie pendant 6 mois avant la vaccination et 6 mois après Dosage Ac après S12	234 patients	Pas d'augmentation de l'activité de la maladie après vaccination. Pas d'augmentation du nombre de poussée après vaccination. 153/157 patients répondeurs.

Beran J, Cent Eur J Public Health, 2005	HAI	Vaccin combiné VHA+ VHB	Essai prospectif ouvert 3 doses de vaccins Dosage Ac avant la vaccination et 1 mois après la dernière dose	10 patients (6<16ans, 4>16ans)	Vaccin bien toléré. VHA : 100 % de séroconversion, MG comparables aux cohortes de sujets sains. VHB : 6/6 et 2/4 développent Ac à titres protecteurs MG plus basses/ cohortes de sujets sains.
Schattner, Vaccine, 1992	LES	Poliomyélite	Essai prospectif ouvert	73 patients vaccinés 37 patients non vaccinés	4 poussées dans les 3 mois suivant la vaccination chez les sujets vaccinés la même période. Aucune poussée dans le groupe non vacciné pendant la même période. Vacciner avec précaution.

Références des tableaux 5A à 5D

- Abu-Shakra M, Zalmanson S, Neumann L, Flusser D, Sukenik S, Buskila D. Influenza virus vaccination of patients with systemic lupus erythematosus: effects on disease activity. *J Rheumatol.* 2000; 27(7): 1681-5.
- Abu-Shakra M, Press J, Sukenik S, Buskila D. Influenza virus vaccination of patients with SLE: effects on generation of autoantibodies. *ClinRheumatol.* 2002; 21(5): 369-72.
- Abu-Shakra M, Press J, Varsano N, Levy V, Mendelson E, Sukenik S, Buskila D. Specific antibody response after influenza immunization in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2002; 29(12): 2555-7.
- Adler S, Krivine A, Weix J, Rozenberg F, Launay O, Huesler J, Guillevin L, Villiger PM. Protective effect of A/H1N1 vaccination in immune-mediated disease--a prospectively controlled vaccination study. *Rheumatology* 2012 ;51(4):695-700.
- Aikawa NE, Campos LM, Silva CA, Carvalho JF, Saad CG, Trudes G, et al. Glucocorticoid: major factor for reduced immunogenicity of 2009 influenza A (H1N1) vaccine in patients with juvenile autoimmune rheumatic disease. *J Rheumatol.* 2012; 39(1):167-73.
- Arad U, Tzadok S, Amir S, Mandelboim M, Mendelson E, Wigler I, et al. The cellular immune response to influenza vaccination is preserved in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab. *Vaccine* 2011; 29(8): 1643-8.
- Arnheim-Dahlström L, Pasternak B, Svanström H, Sparén P, Hviid A. Auto-immune, neurological, and venous thromboembolic adverse events after immunisation of adolescent girls with quadrivalent human papillomavirus vaccine in Denmark and Sweden: cohort study. *BMJ* 2013 Oct 9;347:f5906.
- Askling HH, Rombo L, van Vollenhoven R, Hallén I, Thörner Å et al. Hepatitis A vaccine for immunosuppressed patients with rheumatoid arthritis: a prospective, open-label, multi-centre study. *Travel Med Infect Dis.* 2014;12(2):134-42.
- Aytac MB, Kasapcopur O, Aslan M, Erener-Ercan T, Cullu-Cokugras F, Arisoy N. Hepatitis B vaccination in juvenile systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol.* 2011; 29(5): 882-6.
- Battafarano DF, Battafarano NJ, Larsen L, Dyer PD, Older SA, Muehlbauer S, et al. Antigen-specific antibody responses in lupus patients following immunization. *Arthritis Rheum.* 1998; 41(10): 1828-34.
- Beran J, Dedek P, Stepánová V, Spliio M, Pozler O. Safety and immunogenicity of a combined vaccine against hepatitis A and B in patients with autoimmune hepatitis. *Cent Eur J Public Health.* 2005; 13(1): 20-3.
- Bingham CO 3rd, Looney RJ, Deodhar A, Halsey N, Greenwald M, Coddling C, et al. Immunization responses in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab: results from a controlled clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2010; 62(1): 64-74.
- Bingham CO 3rd, Rizzo W, Kivitz A, Hassanali A, Upmanyu R, Klearman M. Humoral immune response to vaccines in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab: results of a randomised controlled trial (VISARA). *Ann Rheum Dis.* 2014, doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204427. [Epub ahead of print]
- Borte S, Liebert UG, Borte M, Sack U. Efficacy of measles, mumps and rubella revaccination in children with juvenile idiopathic arthritis treated with methotrexate and etanercept. *Rheumatology (Oxford).* 2009; 48(2): 144-8.
- Brodman R, Gilfillan R, Glass D, Schur PH. Influenza vaccine response in systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med.* 1978; 88(6): 735-40.
- Confavreux C, Suissa S, Saddier P, Bourdès V, Vukusic S; Vaccines in Multiple Sclerosis Study Group. Vaccinations and the risk of relapse in multiple sclerosis. *Vaccines in Multiple Sclerosis Study Group. N Engl J Med.* 2001; 344(5): 319-26.

- Coulson E, Saravanan V, Hamilton J, So KL, Morgan L, Heycock C, et al. Pneumococcal antibody levels after pneumovax in patients with rheumatoid arthritis on methotrexate. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jul;70(7):1289-91.
- Crowe SR, Merrill JT, Vista ES, Dedeke AB, Thompson DM, Stewart S, et al. Influenza vaccination responses in human systemic lupus erythematosus: impact of clinical and demographic features. *Arthritis Rheum*. 2011; 63(8): 2396-406.
- Del Porto F, Laganà B, Biselli R, Donatelli I, Campitelli L, Nisini R, et al. Influenza vaccine administration in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. Safety and immunogenicity. *Vaccine*. 2006; 24(16): 3217-23.
- Dell'Era L, Corona F, Daleno C, Scala A, Principi N, Esposito S. Immunogenicity, safety and tolerability of MF59-adjuvanted seasonal influenza vaccine in children with juvenile idiopathic arthritis *Vaccine*. 2012; 30(5): 936-40.
- Elkayam O, Paran D, Caspi D, Litinsky I, Yaron M, Charboneau D, Rubins JB. Immunogenicity and safety of pneumococcal vaccination in patients with rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus. *Clin Infect Dis*. 2002; 34(2): 147-53.
- Elkayam O, Yaron M, Caspi D. Safety and efficacy of vaccination against hepatitis B in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2002; 61(7): 623-5.
- Elkayam O, Paran D, Burke M, Zakut V, Ben-Yitshak R, Litinsky I, Caspi D. Pneumococcal vaccination of patients with systemic lupus erythematosus: effects on generation of autoantibodies. *Autoimmunity*. 2005; 38(7): 493-6.
- Elkayam O, Amir S, Mendelson E, Schwaber M, Grotto I, Wollman J, et al. Efficacy and safety of vaccination against pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus among patients with rheumatic diseases. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011; 63(7): 1062-7.
- Erkek E, Ayaslioglu E, Erkek AB, Kurtipek GS, Bagci Y. Response to vaccination against hepatitis B in patients with Behcet's disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005;20(10):1508-11.
- Farmaki E, Kanakoudi-Tsakalidou F, Spoulou V, Trachana M, Pratsidou-Gertsis P, Tritsoni M, Theodoridou M. The effect of anti-TNF treatment on the immunogenicity and safety of the 7-valent conjugate pneumococcal vaccine in children with juvenile idiopathic arthritis. *Vaccine*. 2010; 28(31): 5109-13.
- Fiorino G, Peyrin-Biroulet L, Naccarato P, Szabò H, Sociale OR, Vetrano S, et al. Effects of immunosuppression on immune response to pneumococcal vaccine in inflammatory bowel disease: a prospective study. *Inflamm Bowel Dis*. 2012 Jun;18(6):1042-7.
- Fomin I, Caspi D, Levy V, Varsano N, Shalev Y, Paran D, et al. Vaccination against influenza in rheumatoid arthritis: the effect of disease modifying drugs, including TNF alpha blockers. *Ann Rheum Dis*. 2006 65(2): 191-4.
- Gabay C, Bel M, Combescure C, Ribic C, Meier S, Posfay-Barbe K, et al. Impact of synthetic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs on antibody responses to the AS03-adjuvanted pandemic influenza vaccine: a prospective, open-label, parallel-cohort, single-center study. *Arthritis Rheum*. 2011; 63(6): 1486-96.
- Gartner S, Woodruff E. Hepatitis B vaccination of SLE patients. Proceedings of the ACR Congress, Orlando, October 1996. *Ann Rheum Dis* 1996;39((Suppl)):291.
- Gofinet Pasoto S, Ribeiro AC, Viana VST, Leon EL, Bueno C, Levy Neto M et al. Short and long-term effects of pandemic unadjuvanted influenza A(H1N1)pdm09 vaccine on clinical manifestations and autoantibody profile in primary Sjögren's syndrome. *Vaccine* 2013; 31(14): 1793-8.

- Grimaldi-Bensouda L, Le Guern V, Kone-Paut I, Aubrun E, Fain O, Ruel M et al. The risk of systemic lupus erythematosus associated with vaccines. An international case-control study. *Arthritis Rheum* 2014; 66(6): 1559-67.
- Guisa VR, Pereira RM, Sallum AM, Aikawa NE, Campos LM, Silva CA et al. Influenza A H1N1/2009 vaccine in juvenile dermatomyositis: reduced immunogenicity in patients under immunosuppressive therapy. *Clin Exp Rheumatol* 2012; 30(4): 583-8.
- Hagihara Y, Ohfuji S, Watanabe K, Yamagami H, Fukushima W, Maeda K et al. Infliximab and/or immunomodulators inhibit immune responses to trivalent influenza vaccination in adults with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2014; 8: 223-33.
- Heijstek MW, Pileggi GC, Zonneveld-Huijssoon E, Armbrust W, Hoppenreijns EP, Uiterwaal CS, et al. Safety of measles, mumps and rubella vaccination in juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007; 66(10): 1384-7.
- Heijstek MW, Scherpenisse M, Groot N, Tacke C, Schepp RM, Buisman AM et al. Immunogenicity and safety of the bivalent HPV vaccine in female patients with juvenile idiopathic arthritis: a prospective controlled observational cohort study. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 1500-7.
- Heijstek MW, Kamphuis S, Armbrust W, Swart J, Gorter S, de Vries LD et al. Effects of the live attenuated measles-mumps-rubella booster vaccination on disease activity in patients with juvenile idiopathic arthritis: a randomized trial. *JAMA*. 2013;309(23):2449-56.
- Herron A, Dettleff G, Hixon B, Brandwin L, Orbals D, Hornick R, Hahn B. Influenza vaccination in patients with rheumatic diseases. Safety and efficacy. *JAMA*. 1979; 242(1): 53-6.
- Holvast A, Huckriede A, Wilschut J, Horst G, De Vries JJ, Benne CA, et al. Safety and efficacy of influenza vaccination in systemic lupus erythematosus patients with quiescent disease. *Ann Rheum Dis*. 2006; 65(7): 913-8.
- Holvast A, Stegeman CA, Benne CA, Huckriede A, Wilschut JC, Palache AM, et al. Wegener's granulomatosis patients show an adequate antibody response to influenza vaccination. *Ann Rheum Dis*. 2009; 68(6): 873-8.
- Holvast A, van Assen S, de Haan A, Huckriede A, Benne CA, Westra J, et al. Studies of cell-mediated immune responses to influenza vaccination in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2009; 60(8): 2438-47.
- Holvast A, van Assen S, de Haan A, Huckriede A, Benne CA, Westra J, et al. Effect of a second, booster, influenza vaccination on antibody responses in quiescent systemic lupus erythematosus: an open, prospective, controlled study. *Rheumatology (Oxford)*. 2009; 48(10): 1294-9.
- Holvast A, de Haan A, van Assen S, Stegeman CA, Huitema MG, Huckriede A, et al. Cell-mediated immune responses to influenza vaccination in Wegener's granulomatosis. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69(5): 924-7.
- Iwamoto M, Homma S, Onishi S, Kamata Y, Nagatani K, Yamagata Z, Minota S. Low level of seroconversion after a novel influenza A/H1N1/2009 vaccination in Japanese patients with rheumatoid arthritis in the 2009 season. *Rheumatol Int*. 2011 Sep 1. [Epub ahead of print]
- Jarrett MP, Schiffman G, Barland P, Grayzel AI. Impaired response to pneumococcal vaccine in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1980; 23(11): 1287-93.
- Kaine JL, Kivitz AJ, Birbara C, Luo AY. Immune responses following administration of influenza and pneumococcal vaccines to patients with rheumatoid arthritis receiving adalimumab. *J Rheumatol*. 2007; 34(2): 272-9.

- Kapetanovic MC, Saxne T, Sjöholm A, Truedsson L, Jönsson G, Geborek P. Influence of methotrexate, TNF blockers and prednisolone on antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006; 45(1): 106-11.
- Kapetanovic MC, Roseman C, Jönsson G, Truedsson L, Saxne T, Geborek P. Antibody response is reduced following vaccination with 7-valent conjugate pneumococcal vaccine in adult methotrexate-treated patients with established arthritis, but not those treated with tumor necrosis factor inhibitors. *Arthritis Rheum*. 2011; 63(12): 3723-32.
- Kapetanovic MC, Roseman C, Jönsson G, Truedsson L. Heptavalent pneumococcal conjugate vaccine elicits similar antibody response as standard 23-valent polysaccharide vaccine in adult patients with RA treated with immunomodulating drugs. *ClinRheumatol*. 2011; 30(12): 1555-61.
- Kapetanovic MC, Saxne T, Truedsson L, Geborek P. Persistence of antibody response 1.5 years after vaccination using 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in patients with arthritis treated with different antirheumatic drugs. *Arthritis Res Ther* 2013; 15:R1.
- Kapetanovic MC, Saxne T, Jönsson G, Truedsson L, Geborek P. Rituximab and abatacept but not tocilizumab impair antibody response to pneumococcal conjugate vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2013; 15: R171.
- Kapetanovic MC, Kristensen LE, Saxne T, Aktas T, Mörner A, Geborek P. Impact of anti-rheumatic treatment on immunogenicity of pandemic HN influenza vaccine in patients with arthritis. *Arthritis Res Ther* 2014; 16: R2.
- Karsh J, Pavlidis N, Schiffman G, Moutsopoulos HM. Immunization of patients with Sjögren's syndrome with pneumococcal polysaccharide vaccine: a randomized trial. *Arthritis Rheum*. 1980; 23(11): 1294-8.
- Kivitz AJ, Schechtman J, Texter M, Fichtner A, de Longueville M, Chartash EK. Vaccine responses in patients with rheumatoid arthritis treated with certolizumab pegol: results from a single-blind randomized phase IV trial. *J Rheumatol*. 2014;41(4):648-57.
- Klippel JH, Karsh J, Stahl NI, Decker JL, Steinberg AD, Schiffman G. A controlled study of pneumococcal polysaccharide vaccine in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1979; 22(12): 1321-5.
- Kobashigawa T, Nakajima A, Taniguchi A, Inoue E, Tanaka E, Momohara S, et al. Vaccination against seasonal influenza is effective in Japanese patients with rheumatoid arthritis enrolled in a large observational cohort. *Scand J rheumatol* 2013; 42: 445-50.
- Kogure T, Harada N, Tatsumi T, Fujinaga H. Investigation of clinical characteristics as predictive factors for the humoral immune response to the influenza vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2014;33(3):323-8.
- Kostianovsky A, Charles P, Alves JF, Goulet M, Pagnoux C, Le Guern V, Mouthon L, Krivine A, Villiger P, Launay O, Guillemin L; French Vasculitis Study Group. Immunogenicity and safety of seasonal and 2009 pandemic A/H1N1 influenza vaccines for patients with autoimmune diseases: a prospective, monocentre trial on 199 patients. *ClinExpRheumatol*. 2012 ;30(1 Suppl 70):S83-9.
- Kuruma KA, Borba EF, Lopes MH, de Carvalho JF, Bonfá E. Safety and efficacy of hepatitis B vaccine in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2007; 16(5): 350-4.
- Lipnick RN, Karsh J, Stahl NI, Blackwelder WC, Schiffman G, Klippel JH. Pneumococcal immunization in patients with systemic lupus erythematosus treated with immunosuppressives. *J Rheumatol*. 1985; 12(6): 1118-21.

- Louie JS, Nies KM, Shoji KT, Fraback RC, Abrass C, Border W, et al. Clinical and antibody responses after influenza immunization in systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med.* 1978; 88(6): 790-2.
- Lu CC, Wang YC, Lai JH, Lee TS, Lin HT, Chang DM. A/H1N1 influenza vaccination in patients with systemic lupus erythematosus: safety and immunity. *Vaccine.* 2011; 29(3): 444-50.
- Mathian A, Devilliers H, Krivine A, Costedoat-Chalumeau N, Haroche J, Huong DB, et al. Factors influencing the efficacy of two injections of a pandemic 2009 influenza A (H1N1) nonadjuvanted vaccine in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2011; 63(11): 3502-11.
- McDonald E, Jarrett MP, Schiffman G, Grayzel AI. Persistence of pneumococcal antibodies after immunization in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1984; 11(3): 306-8.
- Mease PJ, Ritchlin CT, Martin RW, Gottlieb AB, Baumgartner SW, Burge DJ, et al. Pneumococcal vaccine response in psoriatic arthritis patients during treatment with etanercept. *J Rheumatol.* 2004; 31(7): 1356-61.
- Mercado U, Acosta H, Avendaño L. Influenza vaccination of patients with systemic lupus erythematosus. *Rev Invest Clin.* 2004; 56(1): 16-20.
- Miller AE, Morgante LA, Buchwald LY, Nutile SM, Coyle PK, Krupp LB, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of influenza immunization in multiple sclerosis. *Neurology.* 1997; 48(2): 312-4.
- Miraglia JL, Abdala E, Hoff PM, Luiz AM, Oliveira DS, Saad CG, et al. Immunogenicity and reactogenicity of 2009 influenza A (H1N1) inactivated monovalent non-adjuvanted vaccine in elderly and immunocompromised patients. *PLoS One.* 2011;6(11):e27214.
- Mok CC, Ho LY, Fong LS, To CH. Immunogenicity and safety of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in patients with systemic lupus erythematosus: a case-control study. *Ann Rheum Dis.* 2012 May 15. [Epub ahead of print]
- Mokhtarian F, Shirazian D, Morgante L, Miller A, Grob D, Lichstein E. Influenza virus vaccination of patients with multiple sclerosis. *MultScler.* 1997; 3(4): 243-7.
- Mori S, Ueki Y, Akeda Y, Hirakata N, Oribe M, Shiohira Y et al. Pneumococcal polysaccharide vaccination in rheumatoid arthritis patients receiving tocilizumab therapy. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 1362-6.
- Oren S, Mandelboim M, Braun-Moscovici Y, Paran D, Ablin J, Litinsky I, et al. Vaccination against influenza in patients with rheumatoid arthritis: the effect of rituximab on the humoral response. *Ann Rheum Dis.* 2008; 67(7): 937-41.
- Pileggi GS, De Souza CB, S, Ferriani VPL. Safety and Immunogenicity of Varicella Vaccine in Patients With Juvenile Rheumatic Diseases Receiving Methotrexate and Corticosteroids. *Arthritis Care Res.* 2010; 62(7): 1034-9.
- Rehnberg M, Brisslert M, Amu S, Zendjanchi K, Håwi G, Bokarewa MI. Vaccination response to protein and carbohydrate antigens in patients with rheumatoid arthritis after rituximab treatment. *Arthritis Res Ther.* 2010; 12(3): R111. Epub 2010 Jun 8.
- Ribeiro AC, Guedes LK, Moraes JC, Saad CG, Aikawa NE, Calich AL, et al. Reduced seroprotection after pandemic H1N1 influenza adjuvant-free vaccination in patients with rheumatoid arthritis: implications for clinical practice. *Ann Rheum Dis.* 2011; 70(12): 2144-7.
- Ribeiro AC, Laurindo IM, Guedes LK, Saad CG, Moraes JC, Silva CA et al. Abatacept and reduced immune response to pandemic 2009 influenza A/H1N1 vaccination in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 2013; 65(3): 476-80.

- Ristow SC, Douglas RG Jr, Condemi JJ. Influenza vaccination of patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med.* 1978; 88(6): 786-9.
- Saad CG, Borba EF, Aikawa NE, Silva CA, Pereira RM, Calich AL, et al. Immunogenicity and safety of the 2009 non-adjuvanted influenza A/H1N1 vaccine in a large cohort of autoimmune rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2011; 70(6): 1068-73.
- Salemi S, Picchianti-Diamanti A, Germano V, Donatelli I, Di Martino A, Facchini M, et al. Influenza vaccine administration in rheumatoid arthritis patients under treatment with TNFalpha blockers: safety and immunogenicity. *Clin Immunol.* 2010; 134(2): 113-20.
- Schattner A, Ben-Chetrit E, Schmilovitz H. Poliovaccines and the course of systemic lupus erythematosus--a retrospective study of 73 patients. *Vaccine.* 1992;10(2):98-100.
- Scheinberg M, Guedes-Barbosa LS, Manguiera C, Rosseto EA, Mota L, Oliveira AC, et al. Yellow fever revaccination during infliximab therapy. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010; 62(6): 96-8.
- Schwid SR, Decker MD, Lopez-Bresnahan M, Rebif-Influenza Vaccine Study Investigators. Immune response to influenza vaccine is maintained in patients with multiple sclerosis receiving interferon beta-1a. *Neurology.* 2005; 65(12): 1964-6.
- Stojanovich L. Influenza vaccination of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and rheumatoid arthritis (RA). *Clin Dev Immunol.* 2006; 13(2-4): 373-5.
- Stoof SP, Heijstek MW, Sijssens KM, van der Klis F, Sanders EAM, Teunis PFM et al. Kinetics of the long-term antibody response after meningococcal C vaccination in patients with juvenile idiopathic arthritis: a retrospective cohort study. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 728-34.
- Tarján P, Sipka S, Maródi L, Nemes E, Lakos G, Gyimesi E, et al. No short-term immunological effects of Pneumococcus vaccination in patients with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol.* 2002;31(4):211-5.
- Turner-Stokes L, Cambridge G, Corcoran T, Oxford JS, Snaith ML. In vitro response to influenza immunisation by peripheral blood mononuclear cells from patients with systemic lupus erythematosus and other autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis.* 1988; 47(7): 532-5.
- vanAssen S, Holvast A, Benne CA, Posthumus MD, van Leeuwen MA, Voskuyl AE, et al. Humoral responses after influenza vaccination are severely reduced in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab. *Arthritis Rheum.* 2010; 62(1): 75-81.
- Visvanathan S, Keenan GF, Baker DG, Levinson AI, Wagner CL. Response to pneumococcal vaccine in patients with early rheumatoid arthritis receiving infliximab plus methotrexate or methotrexate alone. *J Rheumatol.* 2007; 34(5): 952-7.
- Wallin L, Quintilio W, Locatelli F, Cassel A, Silva MB, Skare TL. Safety and efficiency of influenza vaccination in systemic lupus erythematosus patients. *Acta Reumatol Port.* 2009; 34(3): 498-502
- Williams GW, Steinberg AD, Reinertsen JL, Klassen LW, Decker JL, Dolin R. Influenza immunization in systemic lupus erythematosus. A double-blind trial. *Ann Intern Med.* 1978; 88(6): 729-34.
- Woerner A, Sauvain MJ, Aebi C, Otth M, Bolt IB. Immune response to influenza vaccination in children treated with methotrexate or/and tumor necrosis factor-alpha inhibitors. *Hum Vaccin.* 2011;7(12):1293-8.
- Zinman L, Thoma J, Kwong JC, Kopp A, Stukel TA, Juurlink DN. Safety of influenza vaccination in patients with myasthenia gravis: a population-based study. *Muscle Nerve.* 2009; 40(6): 947-51.

- Zonneveld-Huijssoon E, Ronaghy A, Van Rossum MA, Rijkers GT, van der Klis FR, Sanders EA, et al. Safety and efficacy of meningococcal c vaccination in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007; 56(2): 639-46.
- Zycinska K, Romanowska M, Nowak I, Rybicka K, Wardyn KA, Brydak LB. Antibody response to inactivated subunit influenza vaccine in patients with Wegener's granulomatosis. *J Physiol Pharmacol.* 2007; 58 Suppl 5(Pt 2): 819-

CHAPITRE 6

VACCINATIONS DES PATIENTS ASPLÉNIQUES OU HYPOSPLÉNIQUES

Les patients concernés sont des patients porteurs d'une asplénie anatomique ou fonctionnelle, qu'elle soit congénitale ou acquise.

Parmi les causes congénitales, la drépanocytose (Hb SS, Hb SC, Hb SE ou HBS/bêta thalassémie) est la plus fréquente. Elle concerne 400 naissances annuelles d'enfants homozygotes en France dont 320 en métropole et 80 dans les départements d'outre-mer (DOM) ; 10 000 personnes sont porteuses de la maladie dont 50 % d'adultes.

Les autres causes congénitales sont de type :

- syndromique : hétérotaxie avec asplénie (syndrome d'Ivemark) ou polysplénie polyendocrinopathie auto immune de type I (syndrome APECED), syndrome de Stormorken ;
- maladies de surcharge (asplénie fonctionnelle) : maladie de Gaucher, maladie de Niemann Pick, amyloïdose ;
- asplénie isolée congénitale sporadique ou familiale [1] ;
- autres hémoglobinopathies : thalassémie majeure, sphérocytose.

Parmi les asplénies acquises, la splénectomie chirurgicale est la cause la plus fréquente avec 6 000 à 9 000 cas chaque année, dont 50 % d'adultes, permettant d'estimer à environ 250 000 le nombre de patients splénectomisés en France. Parmi les autres causes, il faut retenir l'infarctus splénique, l'asplénisme thérapeutique (irradiations).

Des anomalies fonctionnelles spléniques de gravité variable, sont rapportées au cours de nombreuses maladies, soit du fait de leur histoire naturelle ou dans les suites des traitements administrés [2] :

- les maladies inflammatoires du tube digestif, la maladie cœliaque chez l'adulte, la maladie de Whipple ;
- la transplantation médullaire notamment en cas de GVH chronique ;
- les maladies auto immunes ;
- la cirrhose éthylique.

Au total, toutes causes confondues, il y aurait ainsi 500 000 personnes hypo ou aspléniques en France.

La rate intervient dans l'immunité innée et adaptative. Ses rôles sont multiples : filtre endothélial, facilitation de la phagocytose des bactéries par production précoce d'opsonines (IgM, properdine et tuftsine), maturation fonctionnelle des anticorps et réservoir de lymphocytes B et T, production dans le sinus marginal des cellules B mémoires responsables de la réponse T-indépendante dirigée contre les polysides des capsules des pneumocoques, méningocoques, *Haemophilus influenzae* de type b (Hib).

En cas d'asplénie, le déficit de clairance des bactéries opsonisées et le déficit de production d'anticorps dirigés contre les antigènes polysaccharidiques, entraîne une diminution de la phagocytose des bactéries encapsulées, exposant ainsi à un risque accru d'infections par ces bactéries et par les parasites intra érythrocytaires.

Le risque infectieux en termes de morbi-mortalité est plus élevé chez l'enfant asplénique et en cas d'hémoglobinopathies constitutionnelles [3]. Il est plus faible chez les patients splénectomisés pour traumatisme [4].

Dans les suites d'une splénectomie les risques sont en particulier ceux de la septicémie, des méningites et de l'« Overwhelming post splenectomy infection » (OPSI) (syndrome septique post-splénectomie). Le risque d'OPSI concernerait 5 % des enfants et 0,9 % des adultes, il serait de 0,223 % par année post-splénectomie [5].

L'incidence annuelle des infections chez les patients splénectomisés est de 1 à 10 % soit 50 à 100 fois plus élevée que dans la population générale. Ce risque est particulièrement important durant les deux à trois années suivant la splénectomie, mais il persiste toute la vie. L'incidence de la mortalité par septicémie serait multipliée par 50 après splénectomie pour traumatisme et par 350 après splénectomie pour hémoglobinopathie [6,7]. L'incidence la plus élevée est observée chez l'enfant âgé de moins de 2 ans.

Les germes les plus fréquemment impliqués sont *Streptococcus pneumoniae*, dans 50 à 90 % des cas [8,9], alors que *Haemophilus influenzae* capsulé (10 à 15 %), et *Neisseria meningitidis* sont moins souvent retrouvés.

En France, les données concernant l'ensemble des infections à *Haemophilus influenzae* rapportées au Centre national de référence (CNR) entre 2001 et 2003 montrent que :

- chez l'enfant âgé de moins de 15 ans, 31 souches d'*Haemophilus* (27 chez les moins de 5 ans) ont été isolées au cours des méningites dont 77,4 % sont des souches capsulées et 61,3 % du sérotype b ; 37 souches (30 chez les moins de 5 ans) ont été isolées dans les hémocultures, dont 27 % de Hib ;
- chez l'adulte, 40 souches d'*Haemophilus influenzae* ont été isolées au cours de méningites dont seulement 7,5 % d'*Haemophilus influenzae* de type b (Hib) ; 184 souches ont été isolées d'hémocultures essentiellement chez les patients âgés de plus de 60 ans dont 85,8 % d'*Haemophilus* non typables, 14,1 % sont des souches capsulées dont 7,6 % du type b.

A quel moment vacciner ?

- **En cas de splénectomie programmée**, avant l'intervention il faut :
 - vérifier le statut vaccinal du patient vis-à-vis des bactéries encapsulées [10] ;
 - administrer les vaccins nécessaires si possible au moins deux semaines avant l'intervention [11].
- **En cas de splénectomie réalisée en urgence**, deux études retrouvent une meilleure réponse immunitaire lorsque les vaccins sont administrés dans un délai minimal de deux semaines après l'intervention [12,13]. Cependant, dans le cas où le patient risque d'être perdu de vue, il est préférable de le vacciner sans délai avant la sortie de l'hôpital.
- Par ailleurs, en raison d'une plus faible immunogénicité de la vaccination chez ces patients et du risque d'infections graves, l'association à une antibioprophylaxie doit être systématique.

Principes généraux

Les vaccins recommandés pour les patients aspléniques ou hypospléniques 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 invasives à méningocoques et les infections à *Haemophilus influenzae* de type b.

Il n'existe aucune contre-indication vaccinale chez les sujets aspléniques.

En cas de splénectomie programmée, il est recommandé de vacciner si possible au moins 2 semaines avant la greffe.

Les schémas vaccinaux recommandés sont ceux de la population générale, à l'exception des vaccinations contre les bactéries encapsulées (Hib, pneumocoque, méningocoque) qui nécessitent une optimisation afin d'assurer une protection maximale.

La vaccination contre les infections invasives à pneumocoque doit se faire avec le vaccin polysidique conjugué 13-valent suivi de l'administration du vaccin polysodique non conjugué 23-valent (si âge >2 ans).

La vaccination contre la grippe saisonnière est recommandée chaque année du fait du risque accru de survenue d'une infection par une bactérie capsulée au décours de l'infection par le virus influenzae.

1 - VACCINS VIVANTS ATTÉNUÉS

Les vaccins vivants du calendrier vaccinal doivent être administrés selon les recommandations pour la population générale.

Il n'existe pas de contre-indications ni de précautions d'emploi particulières des vaccins vivants atténués chez les patients aspléniques sauf en cas de déficit immunitaire associé qui contre-indique l'administration de vaccins vivants.

2 - VACCINS INACTIVÉS OU SOUS-UNITAIRES

Les recommandations du Calendrier vaccinal pour la population générale s'appliquent aux patients aspléniques.

Par ailleurs, il existe des recommandations spécifiques concernant les vaccinations contre le pneumocoque, le méningocoque, l'*Haemophilus influenzae* de type b et la grippe.

2.1 - Vaccination contre les infections invasives à pneumocoque

Plusieurs études ont évalué l'efficacité et l'immunogénicité de la vaccination par le vaccin polysidique non conjugué associé ou non au vaccin conjugué chez l'adulte [5,12,14-21]. Ces études montrent une efficacité du vaccin non conjugué chez les sujets splénectomisés [4] avec une diminution du risque de bactériémie. Le vaccin non conjugué est immunogène chez les patients splénectomisés [12,15] avec cependant une moins bonne réponse chez les patients ayant été splénectomisés pour une tumeur, 61 à 67 % *versus* 90 % [21].

Une étude réalisée chez 54 patients aspléniques montre que après deux doses de vaccin conjugué 7-valent plus de 90 % des patients présentent des taux d'anticorps $\geq 1,0$ $\mu\text{g/mL}$ pour au moins cinq des sept sérotypes [22].

Chez les patients non ou mauvais répondeurs au vaccin polysidique non conjugué, il n'a pas été mis en évidence de bénéfice à la revaccination [17,20]. En revanche, le vaccin polysidique conjugué est immunogène dans cette population. Cependant, le vaccin non conjugué administré préalablement altère la réponse au vaccin conjugué administré secondairement (phénomène d'hyporéponse) [15]. Chez les patients préalablement vaccinés avec le vaccin non conjugué ayant des titres protecteurs avant la revaccination, il n'est pas observé d'augmentation des moyennes géométriques des titres en anticorps après administration du vaccin conjugué [16].

Actuellement les données publiées ne permettent pas d'évaluer le bénéfice potentiel apporté par l'élargissement sérotypique du vaccin polysidique par rapport au risque d'hyporéponse après le vaccin non conjugué. Les recommandations sont susceptibles d'être modifiées dans l'avenir en fonction des données disponibles.

Etant donné la démonstration d'une meilleure immunogénicité du vaccin conjugué et du risque d'hyporéactivité induit par le vaccin non conjugué, il est proposé d'utiliser une stratégie associant le vaccin conjugué puis le vaccin non conjugué avec un intervalle minimum de deux mois entre les deux.

La vaccination contre les infections invasives à pneumocoque est recommandée pour tous les patients aspléniques.

- **Pour les enfants avant l'âge de 2 ans** : vaccination par le vaccin polysidique 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, au moins deux mois après la dernière dose de vaccin 13-valent.
- **Pour les enfants âgés de 2 à 5 ans non vaccinés préalablement** : vaccination par deux doses de vaccin polysidique conjugué 13-valent administrées avec un intervalle de huit semaines suivies d'une dose de vaccin polysidique 23-valent au moins deux mois après la dernière dose de vaccin 13-valent.
- **Pour les grands enfants et les adultes préalablement vaccinés par le vaccin polysidique 23-valent, un délai minimum de trois ans** est recommandé avant de les revacciner avec une dose de vaccin conjugué 13-valent suivie deux mois plus tard d'une dose de vaccin polysidique 23-valent [23].

A ce jour, des données complémentaires sont nécessaires avant de recommander des injections de rappel.

2.2 - Vaccination contre les infections invasives à méningocoque (IIM)

Pour le méningocoque C conjugué, un essai prospectif réalisé chez 130 sujets splénectomisés âgés en moyenne de 54 ans *versus* 48 sujets contrôles âgés en moyenne de 47 ans [24], montre une moins bonne réponse, en termes d'activité bactéricide du sérum, chez les sujets splénectomisés, avec 20 % de non répondeurs *versus* 2 % de non répondeurs dans le groupe contrôle. L'administration d'une deuxième dose de vaccin permet d'obtenir une réponse chez 60 % des non répondeurs à la première dose.

Dans une autre étude prospective chez 116 sujets splénectomisés, une dose de vaccin conjugué C entraîne un taux protecteur d'anticorps chez 67 % des patients avec une faible avidité des anticorps. Une 2^{ème} dose de vaccin entraîne un taux protecteur d'anticorps chez 59 % des patients non répondeurs à la première dose. L'avidité des anticorps est alors également plus élevée [25].

Ces observations ont conduit l'*Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) et la *Health Protection Agency* [26] à proposer systématiquement deux doses de vaccin conjugué administrées avec un intervalle de quatre à huit semaines.

Pour les vaccins quadrivalents conjugués, l'immunogénicité et la tolérance de deux doses n'ont pas été étudiées chez l'adolescent et l'adulte. Mais il existe des données chez le nourrisson et le jeune enfant. Les nourrissons ayant reçu deux doses en primo-vaccination aux âges de 9 et 12 mois ont un taux plus élevé d'anticorps après la seconde dose [27]. L'administration de deux doses à deux mois d'intervalle chez des enfants âgés de 2 à 5 ans s'accompagne du même taux d'effet indésirable qu'une dose unique [28].

Il n'existe pas actuellement de données d'immunogénicité du vaccin contre le méningocoque du groupe B dans la population spécifique des patients hypo ou aspléniques. Cependant compte tenu du risque d'IIM chez ces patients, ce vaccin est recommandé dans cette population.

La vaccination contre les infections invasives à méningocoque est recommandée pour tous les patients aspléniques.

- **Pour les enfants âgés de 2 à 11 mois révolus** : le vaccin méningococcique B est recommandé selon le schéma de l'AMM et le vaccin méningococcique conjugué monovalent C avec un schéma comportant deux injections à M2, M4 et un rappel à l'âge de 12 mois avec une dose de vaccin méningococcique conjugué tétravalent.
- **Pour les enfants âgés de plus de 1 an et pour les adultes** : le vaccin méningococcique B est recommandé selon le schéma de l'AMM et les vaccins quadrivalents conjugués A,C,Y,W à partir de l'âge de 1 an (en fonction de l'AMM) avec un schéma à deux doses espacées de six mois,

Si le sujet a reçu antérieurement un vaccin polysidique non conjugué, un délai minimum de trois ans est recommandé avant de le vacciner avec le vaccin méningococcique tétravalent conjugué.

La fréquence des rappels ne peut pas être précisée en l'état actuel des connaissances.

L'ACIP recommande de revacciner les sujets à risque avec un vaccin méningococcique conjugué tétravalent :

- chez les sujets vaccinés avant l'âge de 7 ans : une revaccination trois ans après la primo vaccination puis tous les cinq ans [29] ;
- après l'âge de 7 ans : revaccination tous les cinq ans.

2.3 - Vaccination contre les infections à *Haemophilus influenzae* de type b (Hib)

Les données concernant la vaccination contre l'*Haemophilus influenzae* de type b (Hib) sont peu nombreuses.

Une étude réalisée chez l'adulte [30] montre une bonne réponse en IgG après une vaccination Hib, avec toutefois une réponse en IgM diminuée chez les splénectomisés par rapport à un groupe contrôle.

Chez les enfants splénectomisés, l'immunogénicité du vaccin est satisfaisante, qu'il soit administré avant ou après la splénectomie [31,32].

Une autre étude réalisée chez 57 patients thalassémiques dont 32 splénectomisés a montré une bonne tolérance du vaccin [33]. En revanche, chez quatre patients il n'y avait pas de réponse anticorps et chez deux autres patients les titres en anticorps étaient inférieurs aux taux protecteurs deux à trois ans après la vaccination.

Dans cette population la durée de la protection conférée par le vaccin n'est pas connue et à ce jour il n'y a pas de recommandation concernant l'administration de rappel.

La vaccination contre les infections invasives à *Haemophilus influenzae* de type b est fortement recommandée pour tous les patients aspléniques.

- **Pour les enfants avant l'âge de 5 ans** : les recommandations sont les mêmes que pour la population générale : vaccin combiné une dose à M2, M3 et M4 et un rappel à 11 mois.
- **Rattrapage pour les enfants non vaccinés par un vaccin monovalent non combiné** :
 - entre 6 et 12 mois : deux doses et un rappel ;
 - après 12 mois et jusqu'à 5 ans : une seule dose.
- **Pour les enfants âgés de plus de 5 ans et chez les adultes non vaccinés** : une dose (recommandation hors AMM).

2.4 - Vaccination contre la grippe saisonnière par un vaccin inactivé

Une seule étude réalisée en 2004 a évalué l'immunogénicité de la vaccination anti grippale et a montré une séroprotection chez 62,9 à 90,3 % des patients splénectomisés *versus* 81,8 à 94,5 % des sujets contrôles [34].

Une étude épidémiologique rétrospective portant sur plus de 800 sujets splénectomisés a par ailleurs montré une réduction de mortalité due aux infections à *S. pneumoniae* corrélée, non à la vaccination antipneumococcique, mais à la vaccination antigrippale [35].

Une vaccination annuelle est fortement recommandée dès l'âge de 6 mois. Le vaccin vivant atténué peut être utilisé chez les enfants âgés de 2 à 17 ans révolus.

2.5 - Autres vaccins

Pour les autres vaccins inactivés ou sous-unitaires, l'ensemble du calendrier vaccinal en vigueur s'applique.

Hydroxyurée, drépanocytose et vaccins vivants

L'hydroxyurée est régulièrement prescrite à doses faibles à des personnes souffrant de drépanocytose. De par leur origine, les patients atteints de drépanocytose effectuent souvent des voyages en Afrique, ce qui soulève régulièrement la question de la vaccination contre la fièvre jaune.

Il ne semble pas y avoir de risque accru d'infection liée à la prise au long cours d'hydroxyurée à doses faibles chez les patients drépanocytaires [36,37]. Il n'y a donc pas d'évidence clinique d'immunodépression induite par la prise d'hydroxyurée à doses faibles chez les drépanocytaires.

A notre connaissance, la seule étude publiée sur l'utilisation de vaccins vivants chez les patients drépanocytaires recevant un traitement par hydroxyurée, concerne le vaccin ROR qui s'est avéré immunogène et bien toléré [38].

Les mentions légales de l'Hydrea® (médicament utilisé hors AMM pour le traitement de la drépanocytose), mentionnent une contre-indication à l'utilisation des vaccins vivants atténués chez les patients traités. En revanche, les mentions légales du Siklos®, indiqué dans la prévention des crises vaso-occlusives de la drépanocytose, mentionnent que "le traitement par Siklos® et l'immunisation concomitante aux vaccins à virus vivant ne doivent être réalisés que si les bénéfices sont nettement supérieurs aux risques potentiels".

Le groupe de recommandations et d'étude de la drépanocytose de l'adulte (GREDA) précise que la vaccination contre la fièvre jaune est possible sous hydroxyurée ou hydroxycarbamide sous réserve de l'absence de leucopénie et qu'une sérologie fièvre jaune est conseillée pour contrôle de l'immunité avant un rappel anti-marié [39].

Ainsi, même si les données disponibles laissent penser que les vaccins vivants pourraient probablement être administrés à des sujets traités par hydroxyurée (a fortiori s'il s'agit d'une revaccination), il reste impossible de recommander leur utilisation en France actuellement en raison a) des mentions légales des différentes formes d'hydroxyurée disponibles, et b) du manque de données permettant de garantir la bonne tolérance de l'association "vaccin vivant et hydroxyurée". Au cas par cas, si le praticien et le patient décident malgré tout d'effectuer la vaccination avec un vaccin vivant, il faut alors privilégier la forme Siklos®.

A l'heure où nous rédigeons ce document, l'ANSM propose de mentionner les vaccins vivants atténués dans les "Associations déconseillées" de l'hydroxycarbamide dans son utilisation chez le patient drépanocytaire, en raison du risque théorique de maladie vaccinale généralisée. L'association ne devra être envisagée que si les bénéfices sont estimés comme étant supérieurs à ce risque. S'il est décidé d'interrompre le traitement par hydroxycarbamide pour effectuer la vaccination, un délai de 3 mois après l'arrêt est recommandé.

Tableau 6 - Récapitulatif des recommandations vaccinales spécifiques pour les patients aspléniques ou hypospléniques

Vaccins	Recommandations et schémas de vaccination spécifiques
<p>VACCINS INACTIVÉS ET SOUS-UNITAIRES</p> <p>➤ Pneumocoque</p>	<p>Pour tous les patients (enfants et adultes)</p> <p>Schémas vaccinaux :</p> <p>Chez le nourrisson avant l'âge de 2 ans</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vaccination par le vaccin conjugué 13-valent : schéma renforcé par 3 injections à M2, M3, M4 et un rappel à 11 mois. - 1 dose de vaccin polysidique 23-valent sera administrée après l'âge de 2 ans au moins deux mois après la dernière dose de vaccin 13-valent. <p>Chez l'enfant âgé de 2 à 5 ans non préalablement vacciné (rattrapage)</p> <p>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.</p> <p>Chez l'enfant âgé de plus de 5 ans et l'adulte non préalablement vaccinés</p> <p>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.</p> <p>-</p>
<p>➤ Méningocoque conjugué C et ACWY</p> <p>➤ Méningocoque B</p>	<p>Pour tous les patients (enfants et adultes)</p> <p>Jusqu'à l'âge de 11 mois révolus</p> <p>2 doses du vaccin méningococcique conjugué monovalent C à M2, M4 et rappel à 12 mois avec 1 dose de vaccin tétravalent conjugué ACWY.</p> <p>Pour les patients âgés de plus de 1 an et les adultes non préalablement vaccinés</p> <p>2 doses de vaccin méningococcique tétravalent conjugué ACWY espacées de 6 mois.</p> <p>La fréquence des rappels reste à préciser.</p> <p>Pour tous les patients (enfants et adultes)</p> <p>Pour les enfants âgés de 2 à 5 mois</p> <p>Schéma 3+1 à M2, M3, M4 et un rappel entre 12 et 23 mois.</p> <p>Pour les enfants non vaccinés âgés de 6 à 11 mois</p> <p>Schéma 2+1 : 2 doses à au moins 2 mois d'intervalle suivies d'1 dose au cours de la deuxième année avec un intervalle d'au moins 2 mois entre la primo-vaccination et la dose de rappel.</p>

	<p>Pour les enfants non vaccinés âgés de 12 à 23 mois Schéma 2+1 : 2 doses à au moins 2 mois d'intervalle suivies d'une dose 12 à 23 mois après la fin de la primo-vaccination.</p> <p>Pour les enfants non vaccinés âgés de 2 à 10 ans 2 doses à au moins 2 mois d'intervalle.</p> <p>Pour les enfants âgés de plus de 11 ans et les adultes 2 doses à au moins 1 mois d'intervalle.</p> <p>La fréquence des rappels reste à préciser.</p>
➤ <i>Haemophilus influenzae</i> de type b	<p>Pour tous les patients</p> <p>Chez les enfants : Schéma renforcé avec un vaccin combiné : 3 doses à M2, M3 et M4 et un rappel à 11 mois.</p> <p>Pour les enfants non vaccinés auparavant : rattrapage par un vaccin monovalent :</p> <ul style="list-style-type: none"> - entre 6 et 12 mois : 2 doses et un rappel ; - après 12 mois et jusqu'à 5 ans : 1 seule dose. <p>Pour les enfants âgés de plus de 5 ans et chez les adultes non vaccinés 1 dose.</p>
➤ Grippe saisonnière	<p>Pour tous les patients dès l'âge de 6 mois Vaccination annuelle.</p>

Références

- [1] Mahlaoui N, *et al.* Isolated congenital asplenia: a French nationwide retrospective survey of 20 cases. *J Pediatr.* 2011; 158(1): 142-48, 148.e.
- [2] Sabatino A, Carsetti R, Corazza G. Post splenectomy and hyposplenic states. *Lancet* 2011; 378: 86-97.
- [3] Biharat N, Omari H, Lavi I, Raz R. Risk of infection and death among post-splenectomy patients. *J Infect* 2001; 43(3): 182-86.
- [4] Ram S, Lewis LA, Rice P. Infections of people with complement deficiencies and patients who have undergone splenectomy. *Clin Microbiol Rev* 2010; 23(4): 740-80.
- [5] Ejstrup P, Kristensen B, Hansen JB, *et al.* Risk and patterns of bacteraemia after splenectomy: a population-based study. *Scand J Infect Dis* 2000; 32(5): 521-25.
- [6] Comité des maladies infectieuses et d'immunisation, Paediatrics and child health 1999 ; 4(6) : 427-31 /Révision 2005
- [7] Price VE, Dutta S, Blanchette VS, *et al.* The prevention and treatment of bacterial infections in children with asplenia or Hyposplenia :Practice Considerations at the hospital for sick children,Toronto. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 46(5): 597-603.
- [8] Chanet V, Lesens O, Laurichesse H, Beytout J. Prevention and infection in adults patients with hyposplenism. *Med Mal Infect* 2004; 34(11): 493-98.
- [9] Habibi A, Brun-Buisson C, Bachir D, Schaeffer A, Galactéros F, Godeau B. Drépanocytose vue à l'âge adulte et réanimation. *Réanimation* 2002; 11: 317-25.
- [10] Melles DC, de Marie S. Prevention of infections in hyposplenic and asplenic patients: an update. *Neth J Med* 2004; 62(2): 45-52.
- [11] Davies JM, Barnes R, Milligan D; British Committee for Standards in Haematology. Working Party of the Haematology/Oncology Task Force. Update of guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen. *Clin Med* 2002; 2(5): 440-43.
- [12] Shatz DV, Romero-Steiner S, Elie CM, *et al.* Antibody responses in postsplenectomy trauma patients receiving the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine at 14 versus 28 days postoperatively. *J Trauma* 2002; 53(6): 1037-42.
- [13] Shatz DV, Schinsky MF, Pais LB *et al.* Immune responses of splenectomized trauma patients to the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine at 7 versus 14 days after splenectomy. *J Trauma* 1998 ; 44(5): 760-65; discussion 765-66.
- [14] Mourtouzoukou E.G., Pappas G., Peppas G., Falagas M.E. Vaccination of asplenic or hyposplenic adults. *Br J Surg* 2008; 95: 273-80.
- [15] Orthopoulos GV, Theodoridou MC, Ladis VA, *et al.* The effect of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in immunological priming induced by 7 valent conjugate vaccine in asplenic subjects with beta thalassemia. *Vaccine* 2009; 27(3): 350-54.
- [16] Stanford E, Print F, Falconer M, *et al.* Immune response to pneumococcal conjugate vaccination in asplenic individuals. *Human Vaccin* 2009; 5(2): 85-91.
- [17] Cherif H, Landgren O, Konradsen HB, *et al.* Poor antibody response to pneumococcal polysaccharide vaccination suggests increased susceptibility to pneumococcal infection in splenectomized patients with hematological diseases. *Vaccine* 2006; 24(1): 75-81.

- [18] Landgren O, Björkholm M, Konradsen HB, *et al.* A prospective study on antibody response to repeated vaccinations with pneumococcal capsular polysaccharide in splenectomized individuals with special reference to Hodgkin's lymphoma. *J. Intern Med* 2004; 255(6): 664-73.
- [19] Shatz DV, Schinsky MF, Pais LB, *et al.* Immune responses of splenectomized trauma patients to the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine at 1 versus 7 versus 14 days after splenectomy. *J Trauma* 1998; 44(5): 760-65; discussion 765-66.
- [20] Petrasch S, Kühnemund O, Reinacher A, *et al.* Antibody responses of splenectomized patients with non-Hodgkin's lymphoma to immunization with polyvalent pneumococcal vaccines. *Clin Diagn Lab Immunol* 1997; 4(6): 635-38.
- [21] Lindblad R, Kaijser B, Magnusson B, *et al.* Pneumococcal vaccination in splenectomized patients with hematological disorders. *Acta Med Scand* 1988; 224(5): 467-71.
- [22] Meerveld-Eggink A, de Weerd O, van Velzen-Blad H, Biesma DH, Rijkers GT. Response to conjugate pneumococcal and Haemophilus influenzae type b vaccines in asplenic patients. *Vaccine*. 2011; 29(4): 675-80. Epub 2010 Nov 27.
- [23] Prevenar 13®. Résumé des caractéristiques du produit
Disponible sur http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001104/WC500057247.pdf (consulté le 23/07/2014).
- [24] Balmer P, Falconer M, McDonald P, *et al.* Immune response to meningococcal serogroup C conjugate vaccine in asplenic individuals. *Infect Immun*. 2004; 72(1): 332-37.
- [25] Meerveld-Eggink A, de Weerd O, de Voer RM, *et al.* 2010. Impaired antibody response to conjugated meningococcal serogroup C vaccine in asplenic patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2011; 30(5): 611-18.
- [26] General Recommendations on Immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2011; 60(RR02):1-64.
Disponible sur http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6002a1.htm?s_cid=rr6002a1_w (consulté le 23/07/2014).
- [27] Macneil JR, Cohn AC, Zell ER, Schmink S, Miller E, Clark T, Messonnier NE; Active Bacterial Core surveillance (ABCs) Team and MeningNet Surveillance Partners. Early estimate of the effectiveness of quadrivalent meningococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2011; 30(6): 451-55.
- [28] Halperin, S, Gupta, A, Jeanfreau R, *et al.* Comparison of the safety and immunogenicity of an investigational and a licensed quadrivalent meningococcal conjugate vaccine in children 2--10 years of age. *Vaccine* 2010; 28: 7865-72.
- [29] Updated Recommendation from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) for Revaccination of Persons at Prolonged Increased Risk for Meningococcal Disease. *MMWR* 2009; 58(37): 1042-43.
Disponible sur <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5837a4.htm> (consulté le 23/07/2014).
- [30] Molrine D, Siber GR, Samra Y, *et al.* Normal IgG and impaired IgM responses to polysaccharide vaccines in asplenic patients. *J Infect.Dis* 1999; 179(2): 513-17.
- [31] Ambrosino DM, Lee MY, Chen D, Shamberger RC. Response to Haemophilus influenzae type B conjugate vaccine in children undergoing splenectomy. *J Pediatr Surg* 1992; 27(8): 1045-47; discussion 1048.

- [32] Kristensen K, *et al.* Antibody response to a Haemophilus influenzae type b polysaccharide tetanus toxoid conjugate vaccine in splenectomized children and adolescents. *Scand J Infect Dis.* 1992; 24(5): 629-32.
- [33] Cimaz R, Mensi C, D'Angelo E, *et al.* Safety and immunogenicity of a conjugate vaccine against Haemophilus influenzae type b in splenectomized and nonsplenectomized patients with Cooley anemia. *J Infect Dis* 2001; 183(12): 1819-21.
- [34] Brydak LB, Machała M, Łaguna P, Rokicka-Milewska R. Antibody response to influenza vaccination in splenectomized patients in Poland. *J Clin Immunol* 2004; 24(3): 225-36.
- [35] Langley JM, Dodds L, Fell D, *et al.* Pneumococcal and influenza immunization in asplenic persons: a retrospective population –based cohort study 1990-2002. *BMC Infect dis* 2010; 10: 219.
- [36] Thornburg CD, Files BA, Luo Z, Miller ST, Kalpatthi R, Iyer R, *et al.* Impact of hydroxyurea on clinical events in the BABY HUG trial. *Blood.* 2012;120(22):4304-10.
- [37] Steinberg MH, McCarthy WF, Castro O, Ballas SK, Armstrong FD, Smith W, *et al.* The risks and benefits of long-term use of hydroxyurea in sickle cell anemia: a 17.5 year follow-up. *Am J Hematol.* 2010; 85(6): 403-8.
- [38] Lederman HM, Connolly MA, Kalpatthi R, Ware RE, Wang WC, Luchtman-Jones L, *et al.* Immunologic effects of hydroxyurea in sickle cell anemia. *Pediatrics.* 2014; 134(4): 686-95.
- [39] Groupe de recommandations et d'étude de la drépanocytose de l'adulte (GREDA). *Recommandations pratiques de prise en charge de la drépanocytose de l'adulte.* *Rev Med Interne* 2015, in press.

Chapitre 7

Vaccinations des patients atteints de déficits immunitaires héréditaires

De façon générale, les déficits immunitaires héréditaires (DIH) exposent à un risque accru d'infections graves.

La fréquence de ces maladies est faible et estimée à 1/5 000 dans la population générale. Plus de deux cent affections héréditaires correspondant aux mutations de 200 gènes distincts, sont actuellement individualisées.

Elles sont classiquement classifiées en trois grandes catégories :

- **Les déficits de l'immunité humorale** (50-60 % des patients), qui se caractérisent par un défaut complet ou partiel de la production d'anticorps (Ac).
- **Les déficits de l'immunité cellulaire** (30-40 % des patients), qui se caractérisent par des anomalies quantitatives et/ou qualitatives des lymphocytes T et par une hypogammaglobulinémie secondaire d'intensité variable selon le type de DIH.
- **Les déficits de l'immunité innée** (10-20 % des patients) qui se caractérisent par une altération quantitative ou qualitative des composants cellulaires et/ou humoraux de la réponse immunitaire innée (polynucléaires, monocytes/macrophages, complément).

La vaccination des patients ainsi que celle de leur entourage, associée aux autres mesures préventives telles que la prophylaxie anti-infectieuse, les mesures d'hygiène ou la substitution en immunoglobulines polyvalentes, peut contribuer à réduire le risque de survenue d'infections sévères.

Il n'est pas possible de standardiser la vaccination pour chacune de ces situations, ce d'autant qu'au sein d'un même syndrome, l'expression du déficit immunitaire peut varier d'un individu à l'autre.

Compte tenu de la rareté de ces affections et de l'hétérogénéité de leur expression, il n'existe pas d'études d'efficacité vaccinale rapportées dans la littérature. Il s'agit tout au plus de petites séries concernant la tolérance et l'immunogénicité de différents vaccins chez les patients atteints d'un DIH donné. Ainsi, la plupart des recommandations émises par les autorités de santé ou les sociétés savantes américaine, canadienne, anglaise et allemande reposent sur des avis d'experts [1-4].

Principes généraux

Chez les patients atteints d'un déficit immunitaire héréditaire, la décision de vacciner va dépendre de l'analyse du rapport bénéfice risque effectuée par le spécialiste en fonction du déficit caractérisé.

Les vaccins vivants atténués sont contre indiqués en cas de déficit profond de l'immunité cellulaire en raison du risque de maladie vaccinale.

Le BCG est contre indiqué en cas de déficit de la phagocytose.

Les vaccins inactivés ou sous unitaires ne sont pas contre indiqués mais leur efficacité est probablement limitée notamment en cas de perfusion substitutive d'immunoglobulines.

La vaccination antigrippale annuelle par le vaccin inactivé est recommandée quelque soit le type de déficit.

Sauf cas particulier, chez les patients recevant un traitement de substitution par immunoglobulines, la vaccination n'est pas indiquée en l'absence de bénéfice démontré.

1 - DÉFICITS DE L'IMMUNITÉ INNÉE

Ces déficits n'affectent habituellement pas la réponse vaccinale.

1.1 - Granulomatose septique chronique (*Chronic Granulomatous Disease, CGD*)

Ce déficit affecte le pouvoir microbicide des cellules phagocytaires.

Il résulte de mutations de gènes codant pour la Nicotinamide dinucléotide phosphate oxydase (NADPH oxydase) impliquées dans la génération des dérivés toxiques de l'oxygène « burst oxydatif ».

La maladie se caractérise par :

- des infections bactériennes invasives et/ou récurrentes (pulmonaires, adénites, abcès cutanés, hépatiques, ostéomyélites, septicémies,...) et fongiques [5,6] ;
- et des manifestations inflammatoires de granulomatose « aseptique » conséquences d'une réponse inflammatoire excessive liée à un défaut de dégradation des chimiokines pro inflammatoires [7].

Ces patients présentent une susceptibilité accrue aux bactéries Gram (+) : *S. aureus*, *Nocardia* sp, Gram (-) : *Burkholderia* sp, *Serratia marcescens*, *E. coli*, *salmonelle*, *P. aeruginosa*, aux infections fongiques à *Aspergillus fumigatus* et *nidulans*, aux mycobactéries et *Actinomyces* sp.

Il n'y a pas de sensibilité particulière aux infections virales.

La prophylaxie anti-infectieuse repose sur l'administration systématique de cotrimoxazole et d'itraconazole. Dans les pays anglo-saxons non européens, l'ajout de l'interferon gamma en prophylaxie est proposé [8].

1.1.1 - Vaccinations

- **Vaccin contre-indiqué :**
 - BCG du fait du risque de BCGite généralisée.

- **Vaccins recommandés :**

- vaccin grippal saisonnier inactivé du fait du risque de surinfection notamment à *S. aureus* ;
- pour les patients présentant une dysrégulation de la réponse inflammatoire avec atteinte pulmonaire chronique, la vaccination antipneumococcique est recommandée selon les schémas suivants :

- **pour les nourrissons avant l'âge de 2 ans** : vaccination par le vaccin conjugué 13-valent : schéma renforcé par 3 injections 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 au moins deux mois après la dernière dose de vaccin 13-valent.
- **pour les enfants âgés de 2 à 5 ans non vaccinés préalablement** : vaccination par deux doses de vaccin conjugué 13-valent administrées avec un intervalle de huit semaines suivies d'une dose de vaccin polysidique 23-valent au moins deux mois après la deuxième dose de vaccin conjugué 13-valent.
- **pour les enfants âgés de plus de 5 ans et pour les adultes non préalablement vaccinés** : une dose de vaccin conjugué 13-valent suivie d'une dose de vaccin polysidique 23-valent au moins deux mois après le vaccin conjugué 13 valent.
- **pour les grands enfants et les adultes préalablement vaccinés par le vaccin polysidique 23-valent, un délai minimum de trois ans** est recommandé avant de les revacciner avec une dose de vaccin conjugué 13-valent suivie deux mois plus tard d'une dose de vaccin polysidique 23-valent.

A ce jour, des données complémentaires sont nécessaires avant de recommander des injections supplémentaires.

- **Les autres vaccinations sont recommandées selon le calendrier vaccinal en vigueur.**

1.2 - Neutropénies chroniques sévères

Elles se définissent par un taux de polynucléaires neutrophiles $< 500/\text{mm}^3$ pendant plusieurs mois ou années.

Les étiologies sont diverses : congénitales, idiopathiques ou auto-immunes.

1.2.1 - Risque infectieux

Les neutropénies chroniques sévères exposent à un risque accru d'infections essentiellement bactériennes, plus rarement fongiques. L'incidence de ces infections est variable selon l'étiologie. Les neutropénies congénitales sévères ayant une incidence d'infection plus élevée que les neutropénies idiopathiques.

- Infections bactériennes à bactéries à Gram (+) avec par ordre décroissant de fréquence : *S. aureus*, *Streptococcus sp*, *S. pneumoniae*, *S. epidermidis* (registre français des neutropénies) et Gram (-) : *E. coli*, *P. aeruginosa*, *Klebsielle sp*, *Salmonella sp*, *Haemophilus influenzae*
- Infections fongiques : aspergillose, candidose.

La prophylaxie anti-infectieuse est fonction de l'évaluation personnalisée du risque infectieux.

1.2.2 - Vaccinations

- **Vaccin contre-indiqué :**
 - BCG de principe par analogie avec les autres déficits de l'immunité innée.
- **Vaccins recommandés :**
 - le vaccin grippal saisonnier annuel afin de prévenir les surinfections par *S. aureus* et *S. pneumoniae* ;
 - le vaccin pneumococcique conjugué 13-valent, *S. pneumoniae* arrivant en 3^{ème} position des germes responsables d'infection dans le registre français des neutropénies. Selon les schémas suivants :
 - **pour les nourrissons avant l'âge de 2 ans :** vaccination par le vaccin conjugué 13-valent : schéma renforcé par 3 injections 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 au moins deux mois après la dernière dose de vaccin 13-valent.
 - **pour les enfants âgés de 2 à 5 ans non vaccinés préalablement :** vaccination par deux doses de vaccin conjugué 13-valent administrées avec un intervalle de huit semaines suivies d'une dose de vaccin polysidique 23-valent au moins deux mois après la deuxième dose de vaccin conjugué 13-valent.
 - **pour les enfants âgés de plus de 5 ans et pour les adultes non préalablement vaccinés :** une dose de vaccin conjugué 13-valent suivie d'une dose de vaccin polysidique 23-valent au moins deux mois après le vaccin conjugué 13 valent.
 - **pour les grands enfants et les adultes préalablement vaccinés par le vaccin polysidique 23-valent, un délai minimum de trois ans** est recommandé avant de les revacciner avec une dose de vaccin conjugué 13-valent suivie deux mois plus tard d'une dose de vaccin polysidique 23-valent.

A ce jour, des données complémentaires sont nécessaires avant de recommander des injections supplémentaires.

 - la vaccination varicelle est recommandée en raison du risque de survenue d'infections cutanées sévères.
- **Les autres vaccinations sont recommandées selon le calendrier vaccinal en vigueur.**

1.3 – « Leucocytes adhésion deficiency » et Maladie de Chediak Hashimoto

La maladie de Chediak Hashimoto n'est pas une contre-indication aux vaccins vivants.
La LAD conduit à une allogreffe de CSH (cf. chapitre spécifique).

1.4 - Déficit en facteurs du complément

De façon générale, les déficits en facteurs du complément exposent à un risque accru d'infections à germes encapsulés. La fréquence et la gravité des infections par ces germes varient selon la voie intéressée par le déficit, voie classique, alterne ou voie des lectines [9].

- Le déficit de la voie classique (C2, C3, C4) prédispose aux infections invasives à *S. pneumoniae*, Hib et avec une fréquence moindre à *N. meningitidis*.

- Au cours des déficits de la voie des lectines (MBL), il n'est pas établi à l'heure actuelle de corrélation évidente entre ces anomalies et une susceptibilité infectieuse accrue [10] bien que quelques cas d'infections sévères notamment à *S. pneumoniae* aient été rapportés [11].
- Le déficit en C3 est le déficit du complément qui confère le risque le plus marqué d'infections sévères à *S. pneumoniae* [12] et prédispose également aux infections à *Neisseria sp*, et dans une mesure moindre à Hib.
- Le déficit en properdine est un déficit héréditaire lié à l'X qui expose aux infections fulminantes à *N. meningitidis*, avec un risque 250 fois plus élevé que celui de la population générale [13].
- Le déficit en facteurs tardifs du complément : C5b, C6, C7, C8, C9 (complexe d'attaque membranaire) expose essentiellement aux infections à *N. meningitidis*, et plus rarement à *S. pneumoniae* ou Hib. Chez ces patients, les infections à *N. meningitidis* se distinguent par un âge tardif de survenue, une évolution moins sévère que dans la population générale et par leur caractère récurrent [14].

1.4.1 - Vaccinations

- **Vaccin contre indiqué** : aucun.
- **Vaccins recommandés** :
 - Vaccin méningococcique C et ACYW
 - **Pour les enfants âgés de 2 à 11 mois révolus** : vaccination par le vaccin méningococcique conjugué monovalent C : deux injections à M2, M4 puis deux doses de vaccin méningococcique conjugué tétravalent à partir de l'âge de 1 an.
 - **Pour les enfants âgés entre 1 et 2 ans** : vaccination par le vaccin méningococcique conjugué monovalent C : une injection puis deux doses de vaccin méningococcique conjugué tétravalent à huit semaines d'intervalle.
 - **Pour les enfants âgés de plus de 2 ans et pour les adultes** : vaccination par le vaccin méningococcique conjugué tétravalent : deux doses à huit semaines d'intervalle.
 - Vaccin méningococcique B (Bexero®) selon l'AMM.
 - Vaccin pneumocoque
 - **pour les nourrissons avant l'âge de 2 ans** : vaccination par le vaccin conjugué 13-valent : schéma renforcé par 3 injections 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 au moins deux mois après la dernière dose de vaccin 13-valent.
 - **pour les enfants âgés de 2 à 5 ans non vaccinés préalablement** : vaccination par deux doses de vaccin conjugué 13-valent administrées avec un intervalle de huit semaines suivies d'une dose de vaccin polysidique 23-valent au moins deux mois après la deuxième dose de vaccin conjugué 13-valent.
 - **pour les enfants âgés de plus de 5 ans et pour les adultes non préalablement vaccinés** : une dose de vaccin conjugué 13-valent suivie d'une dose de vaccin polysidique 23-valent au moins deux mois après le vaccin conjugué 13 valent.

- **pour les grands enfants et les adultes préalablement vaccinés par le vaccin polyosidique 23-valent, un délai minimum de trois ans est recommandé** avant de les revacciner avec une dose de vaccin conjugué 13-valent suivie deux mois plus tard d'une dose de vaccin polyosidique 23-valent.

A ce jour, des données complémentaires sont nécessaires avant de recommander des injections supplémentaires.

Etant donné la démonstration d'une meilleure immunogénicité du vaccin conjugué et du risque d'hyporéactivité induit par le vaccin non conjugué, il est proposé d'utiliser une stratégie associant le vaccin conjugué puis le vaccin non conjugué avec un intervalle minimum de deux mois entre les deux.

- Vaccin *Haemophilus influenzae* de type b (Hib) :
 - < 5 ans : recommandation identique à celle en population générale ;
 - > 5 ans sans vaccin préalable : une dose (utilisation hors AMM).
- Vaccin grippal saisonnier annuel : ce vaccin est recommandé à partir de l'âge de 6 mois du fait risque de surinfection bactérienne à germes encapsulés. Il n'existe pas de données chez les patients atteints d'un déficit en complément mais par analogie, une étude a démontré que la vaccination antigrippale chez les patients aspléniques permettait la réduction significative de l'incidence des infections à pneumocoques [15].

2 - DÉFICITS DE L'IMMUNITÉ HUMORALE

Les déficits de l'immunité humorale se caractérisent par une absence (partielle ou totale) de production d'anticorps dirigés contre les antigènes protéiques et/ou polysaccharidiques ayant pour conséquence une augmentation de la fréquence et de la gravité des infections, en particulier bactériennes, pulmonaires et ORL. Dans certaines situations, l'hypogammaglobulinémie est associée à un déficit de l'immunité cellulaire.

Les vaccins vivants sont généralement contre-indiqués, notamment en cas de déficit associé de l'immunité cellulaire ou d'une susceptibilité particulière à certains virus comme dans le cas de l'agammaglobulinémie.

Les vaccins inactivés ne sont pas contre indiqués mais leur efficacité est probablement limitée en particulier chez les patients recevant une substitution en immunoglobulines. Cependant l'induction d'une réponse immunitaire cellulaire T, pourrait jouer un rôle dans la protection vaccinale vis-à-vis de l'hépatite B, de la coqueluche ou de la grippe [16,17].

Les vaccins polyosidiques non conjugués sont probablement inefficaces chez ces patients [18].

Dans la plupart de ces situations, la substitution en immunoglobulines polyvalentes permet de prévenir les infections bactériennes sévères et l'altération de la fonction respiratoire [19-21]. Malgré ce traitement, certains patients continuent à souffrir d'infections respiratoires récidivantes avec risque d'évolution vers une dystrophie bronchique [22].

Si une vaccination est envisagée chez un patient recevant un traitement de substitution par immunoglobulines, elle doit se faire à distance de la perfusion d'immunoglobulines, en raison du risque de diminution de la réponse vaccinale [23].

La prévention des infections à prévention vaccinale peut être conférée par les immunoglobulines polyvalentes. Cependant, les concentrations en anticorps spécifiques ne

sont précisées que pour trois spécialités commercialisées. On ne dispose pas à ce jour d'information sur la protection.

Une étude brésilienne réalisée chez deux femmes présentant un déficit immunitaire variable commun et recevant un traitement de substitution par immunoglobulines a mis en évidence des taux d'anticorps antitétaniques protecteurs chez les mères et chez les nouveaux-nés [24].

2.1 - Déficit immunitaire commun variable (DICV)

Il s'agit du DIH le plus fréquent à l'âge adulte, avec une prévalence de 1/25 000.

Le DICV est défini comme une hypogammaglobulinémie (IgG < 5 g/l) et un déficit en IgA (les IgM pouvant être normales ou diminuées) associés à une diminution de la réponse vaccinale.

Au cours des DICV un déficit en cellules B matures mémoires switchées est retrouvé chez 60 % des patients. L'absence de cellules B mémoire est corrélée à la survenue de dilatation des bronches [25]. Une diminution du compartiment des lymphocytes CD4 naïfs est également fréquente. Les infections récidivantes des voies aériennes respiratoires (sinusites, bronchites, pneumopathies) dominent les manifestations cliniques [26-28]. La survenue d'infections sévères est corrélée à l'existence de bronchiectasies.

Les germes les plus fréquents sont les bactéries encapsulées (*S. pneumoniae*, *Haemophilus*, *N. meningitidis*), les pyogènes, *P. aeruginosa* en cas de dilatation des bronches, les infections digestives à *Campylobacter*. Il existe également une susceptibilité aux virus du groupe herpès.

2.1.1 - Prophylaxie

Dans les formes modérées ne nécessitant pas de substitution par immunoglobulines, la prophylaxie des infections repose sur l'antibioprofylaxie.

La substitution en immunoglobulines est efficace vis-à-vis des infections à pyogènes, des pneumonies et des septicémies [29]. Cependant, malgré ce traitement certains patients présentent des infections récurrentes ORL et bronchiques avec risque d'évolution vers une dystrophie bronchique et une rhinosinusite chronique.

En cas de bronchiectasie, un traitement préventif des exacerbations prolongé par l'azithromycine peut se discuter [30].

2.1.2 - Vaccinations

Si l'altération de la réponse humorale aux vaccinations fait partie de la définition du DICV, quelques études montrent que cette réponse n'est pas toujours abolie pour tous les antigènes.

Ainsi Goldacker et col [31] ont étudié sur une durée de 12 mois la réponse vaccinale après une dose de vaccin diphtérie, tétanos, hépatite A, hépatite B, Hib et pneumocoque 23-valent chez 21 patients atteints d'un DICV recevant un traitement de substitution par immunoglobulines. Les dosages des anticorps vaccinaux étaient effectués trois semaines avant la perfusion suivante d'immunoglobulines. Afin de différencier le taux d'anticorps lié à une séroconversion de celui du à la substitution par les immunoglobulines polyvalentes, les auteurs ont appliqués un facteur de correction prenant en compte le rapport pré et post vaccinal des immunoglobulines spécifiques et totales. Dans cette étude, aucune réponse aux antigènes polyosidiques n'était observée. Dans 80 % des cas aucune réponse aux antigènes vaccinaux n'a été mise en évidence. Chez 20 % des patients, il existait une réponse humorale en IgG et IgM, significative pour certains antigènes vaccinaux. Chez 3 patients sur les 18 patients suivis à un an, les anticorps étaient encore présents un an après la vaccination. Il existe une corrélation positive entre le taux de lymphocytes B matures mémoires switchées et l'existence d'une réponse vaccinale. Les patients ayant un taux de

lymphocytes B mémoire switchés élevé, produisent plus fréquemment des Ac anti peptidiques que des Ac anti polysaccharidiques.

Une autre étude portant sur 4 patients, dont trois cas de DICV recevant un traitement substitutif par immunoglobulines et un cas d'agammaglobulinémie, à qui ont été administrées deux doses de vaccins H1N1 adjuvanté, montre l'obtention d'une réponse CD4Th1 significative [32].

Le bénéfice de la vaccination des patients recevant un traitement de substitution par immunoglobulines n'est pas démontré. La vaccination n'est donc pas indiquée chez ces patients. Toutefois, les données disponibles laissent penser que la vaccination antigrippale et la vaccination contre les infections invasives à pneumocoque pourraient être bénéfiques. En effet, les concentrations en anticorps dirigés contre les virus de la grippe saisonnière et contre les différents sérotypes de pneumocoque des préparations d'immunoglobulines sont probablement insuffisantes.

Pour le pneumocoque, les enfants âgés de plus de 5 ans n'ayant pas été vaccinés, faire une dose de vaccin conjugué 13-valent puis une dose de vaccin polysidique 23-valent au moins deux mois après. Si vaccin conjugué 13-valent administré avant 2 ans, faire une dose de **vaccin polysidique 23-valent**.

Par ailleurs, il est rappelé que le vaccin BCG est contre-indiqué.

Les autres vaccins vivants y compris le vaccin grippal vivant atténué sont contre indiqués en cas de déficit cellulaire associé.

2.2 - Agammaglobulinémie liée à l'X ou maladie de Bruton

Il s'agit d'une maladie à révélation précoce même si quelques cas sont diagnostiqués à l'âge adulte [33], secondaire à une mutation du gène codant pour Btk (*Bruton tyrosine kinase*). Les manifestations cliniques les plus souvent observées sont des infections des voies aériennes supérieures, de la sphère ORL, les pneumopathies et les infections digestives.

- Infections bactériennes et parasitaires

Les germes respiratoires les plus fréquemment isolés sont des germes encapsulés : *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* type b, mais aussi *Staphylococcus sp*, *Klebsiella sp* et *Pseudomonas* en cas de dilatation bronchique.
Au niveau digestif : *Giardia*, *Campylobacter*, *Salmonella*, *C. difficile*, *Shigella*.

- Infections virales : ces patients présentent une susceptibilité accrue aux entérovirus sous forme de méningo encéphalite (Echovirus).

2.2.1 - Prophylaxie

Ces patients bénéficient d'une substitution systématique en immunoglobulines.

2.2.2 - Vaccinations

- **Vaccin contre-indiqué** : seul le vaccin polio vivant (qui n'est plus commercialisé en France) est contre-indiqué du fait de la sensibilité accrue aux infections à entérovirus.

En l'absence de données disponibles, les vaccins rotavirus et varicelle ne peuvent pas être recommandées.

- **Vaccins recommandés**

- Le vaccin grippal saisonnier annuel inactivé après l'âge de 6 mois.
La concentration en anticorps grippaux est inconnue dans les immunoglobulines polyvalentes, probablement faible pour la souche annuelle.

D'autre part la vaccination anti grippale induisant une réponse T, pourrait être efficace [32].

Les autres vaccins inactivés ne sont pas contre-indiqués mais ont probablement une efficacité très faible.

2.3 - Syndrome d'hyper IgM

Ce syndrome est caractérisé par une hypogammaglobulinémie portant sur les IgG et les IgA avec un taux normal ou augmenté d'IgM.

Plusieurs pathologies peuvent être individualisées parmi lesquelles il faut distinguer :

- les situations s'accompagnant d'un déficit de l'immunité cellulaire [34] :
 - mutation du gène codant pour CD40 ligand, molécule intervenant dans la commutation isotypique dans le centre germinatif lors de la stimulation antigénique ;
 - mutation du gène NEMO.
- les syndromes d'hyper IgM avec déficit humoral isolé lié à une anomalie intrinsèque des lymphocytes B par mutations des gènes codant pour AID et UNG empêchant la commutation isotypique et non associés à des défauts cellulaires T.

Comme au cours des autres hypogammaglobulinémies, les infections sont dominées par les infections respiratoires et ORL à bactéries encapsulées (*S. pneumoniae*, *Haemophilus*), plus rarement à pyogènes. *P. aeruginosa* est isolé en cas de dilatation des bronches. Les infections digestives sont fréquentes avec une prévalence élevée des giardiasis.

En cas de déficit cellulaire associé, d'autres germes sont impliqués : *Pneumocystis*, cryptosporidie responsables de diarrhée et de cholangites sclérosantes [35].

2.3.1 - Prophylaxie

Ces patients bénéficient d'une substitution systématique en immunoglobulines polyvalentes [36]. Malgré ce traitement, certains patients vont présenter des infections ORL et bronchiques récidivantes avec une évolution vers une dilatation des bronches. En cas de déficit cellulaire associé, une antibioprophylaxie par cotrimoxazole est systématique.

2.3.2 - Vaccinations

- **Vaccins contre-indiqués** : les vaccins vivant atténués sont contre-indiqués en cas de déficit cellulaire associé.
- **Vaccin recommandé**
 - Vaccin grippal inactivé annuel après l'âge de 6 mois.

Les vaccins inactivés notamment méningococcique et pneumococcique, pourraient être utiles mais il n'existe aucune donnée sur leur efficacité dans cette population.

En l'absence de risque lié à ces vaccins, les vaccins du calendrier vaccinal peuvent être administrés, si possible avant le début de la substitution.

2.4 - Déficit en IgA

Il s'agit du plus fréquent des DIH avec une prévalence de 1/500 individus aux Etats-Unis [37].

Généralement asymptomatique, il peut être associé à d'autres pathologies (maladies inflammatoires, maladie coéliqua). Il peut également évoluer vers un déficit immunitaire commun variable (DICV).

Le rôle des IgA au niveau des muqueuses explique le risque infectieux accru vis-à-vis des infections intestinales notamment à *Giardia*.

2.4.1 - Prophylaxie

Aucune.

2.4.2 - Vaccinations

Recommandations selon le calendrier vaccinal en vigueur. Le vaccin rotavirus ne doit pas être administré y compris à l'entourage.

2.5 - Déficit en sous-classe d'IgG

Ces patients présentent une susceptibilité variable aux infections en fonction de la sous-classe d'Ig atteinte :

- Déficit en IgG1 : rare, prédispose aux infections à germes encapsulés.
- Déficit en IgG2 : ces immunoglobulines sont produites préférentiellement en réponse aux antigènes polysidiques, mais dans cette situation la réponse aux antigènes vaccinaux est souvent normale [38].
- Déficit en IgG3 : plus fréquent chez l'adulte, il peut se compliquer d'infections récidivantes des voies aériennes supérieures.

2.5.1 - Vaccinations

En cas d'infections répétées et sévères l'attitude est la même que dans les DICV.

- Vaccin grippal du fait du risque de surinfection.
- Vaccin pneumococcique conjugué 13-valent du fait du risque de surinfection à pneumocoque.

Les autres vaccins sont recommandés selon le calendrier vaccinal en vigueur.

En cas de substitution en Ig, seule la vaccination grippale reste indiquée.

2.6 - Déficit sélectif de production en anticorps spécifiques (SAD)

Ce déficit est caractérisé par un défaut de production de certains anticorps, généralement les anticorps anti polysidiques T-indépendants. Le taux d'IgG est normal de même que le taux de lymphocytes B. Le diagnostic n'est posé qu'après la deuxième année de vie, du fait de l'immaturité physiologique de la réponse T-indépendante avant cet âge.

Ce déficit prédispose aux infections récidivantes des voies aériennes ou aux infections invasives à bactéries encapsulées (pneumocoques, *Haemophilus*, *N. meningitidis*).

Le diagnostic repose sur la survenue d'infections répétées des voies aériennes et l'absence de réponse humorale vis-à-vis de 50 % des 12 antigènes du vaccin 23-valent testés quatre semaines après la vaccination [39].

2.6.1 - Prophylaxie

Une substitution en immunoglobulines est envisagée en cas d'échec de la prophylaxie par antibiotique.

2.6.2 - Vaccinations

- **Vaccins contre-indiqués** : aucun.
- **Vaccin recommandé** : vaccin grippal saisonnier du fait du risque de surinfection.

Les vaccins polysidiques conjugués sont recommandés préférentiellement aux vaccins polysidiques non conjugués.

Le diagnostic étant porté après l'âge de 2 ans, ces personnes bénéficient du schéma vaccinal selon le calendrier vaccinal en vigueur.

3 - DÉFICITS DE L'IMMUNITÉ CELLULAIRE

3.1 - Déficits immunitaires combinés sévères (SCID)

Ce sont les formes les plus sévères et graves de DIH. Ils représentent une urgence diagnostique et thérapeutique majeure.

Il s'agit de syndromes rares caractérisés par un déficit très profond de l'immunité cellulaire (T-) associés à un déficit complet de l'immunité humorale et plus ou moins associés à un déficit immunitaire médié par les lymphocytes NK (NK-). Différentes anomalies génétiques sont à l'origine de ces pathologies.

Les SCID se manifestent dès les tous premiers mois de vie par des infections sévères répétées à type de pneumopathies, d'infections digestives entraînant une diarrhée chronique avec retard de croissance, de candidoses cutanéomuqueuses.

Le déficit cellulaire est responsable :

- d'infections opportunistes dont la plus fréquente est la pneumocystose ;
- d'infections à germes intracellulaires (*Legionella pneumophila*, *Listeria monocytogenes*) ;
- d'infections à mycobactéries, essentiellement des BCGites ;
- d'infections fongiques à candida, plus rarement à *aspergillus* ou *cryptococcus* ;
- d'infections virales graves.

L'hypogammaglobulinémie majeure expose aux infections bactériennes invasives.

Le seul traitement curatif à l'heure actuelle est l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques en urgence (ou la thérapie génique, encore expérimentale à l'heure actuelle).

3.1.1 - Prophylaxie

En attente de la greffe, l'antibioprophylaxie par le cotrimoxazole est systématique. Une prophylaxie par fluconazole ou itraconazole est fréquemment prescrite.

La substitution en immunoglobulines est précoce et maintenue jusqu'à la reconstitution immunitaire post-greffe.

3.1.2 - Vaccinations

Tous les vaccins vivants sont formellement contre-indiqués.

Les vaccins inactivés sont inefficaces.

3.2 - Déficits immunitaires combinés

Il s'agit d'autres déficits de l'immunité cellulaire associés de façon variable à un déficit humoral, de révélation souvent plus tardive que les SCID.

Cette entité recouvre différents syndromes caractérisés comme :

- les anomalies de présentation des Ag (déficit en molécules du CCMH de classe II) ;
- la lymphopénie CD4 chez l'adulte ;
- le syndrome de l'hyperIgM lié à l'X (cf. hyperIgM) ;

- le syndrome de lymphoprolifération avec auto immunité (ALPS) ;
- le syndrome de Job-Buckley (syndrome hyper IgE) ;
- le syndrome de Wiskott-Aldrich ;
- le syndrome de DiGeorge ;
- l'ataxie-télangiectasie ;
- autres.

3.2.1 - Prophylaxie

La prévention de la pneumocystose et des infections bactériennes repose sur l'administration de cotrimoxazole dès lors qu'existe un déficit de l'immunité cellulaire.

La prophylaxie des cryptosporidioses et des microsporidioses repose sur les mesures d'hygiène (consommation d'eau minérale).

En cas de déficit humoral, une substitution en immunoglobulines est indiquée.

La prise en charge est fonction des manifestations cliniques et de la caractérisation soigneuse du déficit immunitaire cellulaire et humoral. Certains patients peuvent bénéficier d'une allogreffe de CSH.

3.2.2 - Vaccinations

De façon générale, les vaccins vivants sont contre-indiqués dès lors qu'existe un déficit cellulaire. Cette attitude peut être modulée en fonction de la profondeur du déficit par le spécialiste en immunologie qui juge de la pertinence et du bénéfice/risque des différentes vaccinations chez ces patients.

L'efficacité des vaccins inactivés est également fonction de la profondeur du déficit humoral secondaire. En l'absence d'effets secondaires graves, ils peuvent être proposés de façon systématique.

➤ **Syndrome de Job-Buckley (Syndrome Hyper IgE autosomique dominant)**

Ce syndrome correspond à un déficit fonctionnel en STAT3, facteur de transcription impliqué dans la transduction du signal induit par différentes cytokines dont l'IL6 et l'IL2 [40].

Il entraîne une susceptibilité accrue aux germes pyogènes, à l'origine d'infections ORL, cutanées et pulmonaires récidivantes. Ces infections vont être à l'origine de séquelles pulmonaires à type de pneumatocèles et de dilatation des bronches.

Une colonisation secondaire par *P. aeruginosa* et *Aspergillus sp* survient au sein de ces séquelles pulmonaires [41].

L'hyper IgE est constante de même que l'hyperéosinophilie. Il existe également un déficit en cellules B mémoires et un défaut de différenciation et de réponse Th17 [42]. Ce déficit immunitaire est souvent associé à d'autres anomalies : cutanée, ostéo ligamentaires, ...

Prophylaxie

Sans qu'il existe de données spécifiques et par analogie avec la granulomatose septique, une antibioprophylaxie par cotrimoxazole à visée anti-pyogènes est souvent prescrite. En cas de séquelles pulmonaires, une antibiothérapie à spectre élargi à visée anti-pyocyanique peut être préférée sur le modèle inspiré des antibioprophylaxie des patients atteints de mucoviscidose.

Une prophylaxie anti-aspergillaire par azoles (itraconazole le plus souvent) est prescrite en cas de dilatation des bronches ou de pneumatocèle en raison de la fréquence des infections à aspergillus.

Une substitution en immunoglobulines est débutée en cas d'infections bactériennes récidivantes malgré l'antibioprophylaxie avec un impact positif sur la fréquence des infections pulmonaires

Vaccinations

- **Vaccins contre-indiqués** : tous les vaccins vivants sont contre-indiqués [43]
- **Vaccins recommandés** : les vaccins du calendrier vaccinal en vigueur et les vaccins pneumococcique, *Haemophilus* et grippe inactivé.

➤ **Syndrome de Wiskott-Aldrich**

Il s'agit d'un syndrome récessif lié à l'X, caractérisé par la triade eczéma, thrombopénie, thrombopathie - petit volume plaquettaire - et infections récurrentes. La plupart des cas se révèle dans l'enfance mais des formes mineures peuvent être diagnostiquées à l'âge adulte.

Le déficit immunitaire est mixte : cellulaire portant essentiellement sur les CD8 avec un défaut de réponse des lymphocytes aux mitogènes et humoral avec une diminution des IgG et IgM. Il existe également une réponse diminuée aux Ag polysidiques.

Cliniquement, le syndrome se manifeste par des otites récidivantes après l'âge de 6 mois. Les infections invasives à type de pneumonie, méningite, septicémie sont dues aux germes encapsulés, au *S. aureus*, et plus rarement à des bacilles gram-négatif tels que *K. pneumoniae*.

Malgré le déficit de l'immunité cellulaire, les infections opportunistes sont rares.

Prophylaxie

Elle repose sur une antibioprophylaxie systématique et une substitution en immunoglobulines en cas de survenue d'infections sévères ou récidivantes malgré l'antibioprophylaxie.

Vaccinations

- **Vaccins contre-indiqués** : les vaccins vivants atténués y compris le rotavirus.
- **Vaccins recommandés** : le vaccin grippal inactivé et les vaccins du calendrier vaccinal en vigueur. En cas de découverte d'un syndrome de Wiskott Aldrich à l'âge adulte, la vaccination antipneumococcique est en théorie bénéfique en raison de la fréquence des infections à pneumocoque. Dans ce cas, en raison d'une moindre réponse aux antigènes polysidiques, le vaccin conjugué 13-valent sera utilisé.

Les autres vaccins inactivés seront administrés selon le calendrier vaccinal en vigueur.

➤ **Syndrome de DiGeorge**

Ce syndrome polymalformatif est une des pathologies génétiques les plus fréquentes avec une prévalence de 1/3 000 naissances vivantes. Si le déficit moléculaire précis n'est pas identifié, il est associé le plus souvent à une délétion 22q11.2, plus rarement à une délétion 10p14. Il associe avec une fréquence variable une dysmorphie faciale, des anomalies cardiaques conotrunculaires, une hypoparathyroïdie responsable de l'hypocalcémie, et une hypoplasie thymique responsable de DIH visible chez 30-50 % des patients atteints de DGS.

Le déficit immunitaire est variable fonction de l'hypoplasie thymique. De façon exceptionnelle (< 1% des patients) une lymphopénie très sévère est observée (alymphocytose ou lymphopénie T < 500 /mm³). Dans une majorité de cas, la lymphopénie est modérée et des anomalies de l'immunité humorale secondaire sont

observées, telles que des déficits en IgM, en sous classes d'IgG ou des défauts de production d'AC [44].

Ces anomalies seraient à l'origine des infections récidivantes des voies aériennes supérieures survenant chez la plupart des patients. Cependant, une majorité de patients présentant un syndrome de DiGeorge ont un thymus de taille normale et n'ont pas de lymphopénie T ni d'anomalies humorales secondaires.

En l'absence de forme très sévère qui implique un traitement urgent par greffe de moelle ou thymique, ces patients doivent être réévalués à l'âge de un an, âge auquel le taux de lymphocytes T se stabilise.

Vaccinations

- **Vaccins contre-indiqués** : les vaccins vivants, BCG et ROR sont contre-indiqués jusqu'à l'âge de 1 an. Après réévaluation de la lymphopénie à l'âge de 1 an, ces vaccins restent contre indiqués chez les enfants présentant une lymphopénie profonde.

Dans les autres cas, le calendrier vaccinal en vigueur sera suivi comme pour la population générale.

Dans une étude rétrospective incluant 53 enfants porteurs d'un syndrome de DiGeorge partiel et vaccinés par les vaccins rougeole-oreillon-rubéole et varicelle, aucun effet secondaire grave n'a été rapporté. Tous les enfants avaient un taux de CD4 > 500 /mm³ et un test de prolifération aux mitogènes normal [45]. Le taux des anticorps peut chuter après un an [46].

- **Vaccins recommandés** : une attention particulière sera portée à la réalisation des vaccins contre les germes encapsulés :
 - pneumococcique : appliquer le schéma des nourrissons à haut risque d'infection pneumococcique (2-3-4 mois, et rappel à 11 mois) Hib ;
 - méningococcique dont méningocoque B ;
 - vaccin grippal inactivé annuel recommandé.

➤ **Ataxie-télangiectasie**

Il s'agit d'une maladie autosomique récessive, lié à une mutation du gène ATM (possibilité d'un diagnostic moléculaire) et associant des troubles neurologiques à type d'ataxie, des télangiectasies cutanéomuqueuses, une susceptibilité accrue aux cancers et un déficit immunitaire dans 50 % des cas.

Les déficits immunitaires les plus fréquemment retrouvés sont un déficit en IgA, un déficit en IgG2 et en IgG4 [47]. Un défaut de réponse aux antigènes polysaccharidiques est également fréquent. Le déficit cellulaire correspond à une lymphopénie CD4 chez 30 % à 70 % des patients, CD8 chez 30 % à 50 % des patients.

Ce déficit prédispose aux infections respiratoires et ORL, bronchites, sinusites, pneumopathies. Les infections bronchopulmonaires sont à l'origine de dilatation des bronches chez 1,97 % des patients de la cohorte française [48].

Malgré la fréquence de la lymphopénie CD4 ou CD8, les infections opportunistes sont rares.

Prophylaxie

En cas d'infections récidivantes graves une antibioprofylaxie et une substitution en immunoglobulines pourront être discutées.

Vaccinations

Les vaccinations seront réalisées après une analyse approfondie du déficit immunitaire par le spécialiste en charge du patient afin d'évaluer le rapport bénéfique/risque de chacun des vaccins.

- **Vaccins contre-indiqués** : les vaccins vivants sont en principe contre-indiqués.
- **Vaccins recommandés** : les vaccins du calendrier vaccinal en vigueur. Une attention particulière doit être portée aux vaccinations contre les germes encapsulés :
 - Vaccin pneumococcique conjugué 13-valent : appliquer au nourrisson le schéma des enfants à risque (2-3-4 mois, et rappel à 11 mois). Dans une étude déjà ancienne, une réponse à au moins 3 des sérotypes contenus dans le vaccin conjugué 7-valent était observée chez 12 des 14 patients inclus après 2 doses de vaccin [49]. Dans une autre étude, les taux d'AC après vaccination par le conjugué 7-valent augmentaient de 2,0 à 7,5 mg/l chez 10 enfants avec ataxie-télangiectasie [50].
 - Vaccin conjugué *Haemophilus* de type b ;
 - Vaccin méningococcique C conjugué + méningococcique B ;
 - Vaccin grippal en raison du risque de surinfection.

Tableau 7 - Recommandations vaccinales
pour les patients suivis pour un déficit immunitaire héréditaire

1 - Déficit de l'immunité innée

	Vaccins contre-indiqués	Vaccins spécifiquement recommandés	Vaccins recommandés en population générale	Commentaires
Patients avec un déficit des cellules phagocytaires (granulomatose septique)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ BCG 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Grippe saisonnière ▪ Pneumocoque¹ 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diphtérie, tétanos, polio et coqueluche ▪ <i>Haemophilus influenzae</i> de type b ▪ Hépatite B ▪ Méningocoque C (conjugué) ▪ Papillomavirus ▪ ROR ▪ Fièvre jaune² 	
Patients atteints de neutropénies chroniques sévères	<ul style="list-style-type: none"> ▪ BCG 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Grippe saisonnière ▪ Pneumocoque ▪ Varicelle 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diphtérie, tétanos, polio et coqueluche ▪ <i>Haemophilus influenzae</i> de type b ▪ Hépatite B ▪ Méningocoque C (conjugué) ▪ Papillomavirus ▪ ROR ▪ Fièvre jaune² 	
Patients ayant un déficit en complément	Pas de contre-indication	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Grippe saisonnière ▪ Méningocoque C (conjugué) ou ACYW135 (conjugué) selon l'âge ▪ Méningocoque B ▪ Pneumocoque ▪ <i>Haemophilus influenzae</i> de type b 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diphtérie, tétanos, polio et coqueluche ▪ <i>Haemophilus influenzae</i> de type b ▪ Hépatite B ▪ Papillomavirus ▪ Pneumocoque ▪ ROR ▪ Fièvre jaune² 	

2 - Déficit de l'immunité humorale (lymphocytes B)

	Vaccins contre-indiqués	Vaccins spécifiquement recommandés	Vaccins recommandés en population générale	Commentaires
Patients ayant : - un déficit immunitaire commun variable (DICV) - une maladie de Bruton (agammaglobulinémie liée à l'X) - un déficit en sous-classes d'IgG	<ul style="list-style-type: none"> ▪ BCG ▪ Fièvre jaune ▪ Grippe vivant atténué ▪ Rotavirus ? 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Grippe saisonnière (vaccin inactivé) ▪ Pneumocoque 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diphtérie, tétanos, polio et coqueluche ▪ <i>Haemophilus influenzae</i> de type b ▪ Hépatite B ▪ Méningocoque C (conjugué) ▪ Papillomavirus 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Vaccinations à discuter au cas par cas avec l'équipe prenant en charge le patient. ▪ Vaccins ROR et varicelle et le zona (entre 65 et 74 révolus) à considérer au cas par cas. ▪ Le bénéfice de la vaccination des patients supplémentés en Immunoglobulines n'est pas démontré.
Patients ayant un déficit en IgA	Pas de contre-indication	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Grippe saisonnière ▪ Pneumocoque 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diphtérie, tétanos, polio et Coqueluche ▪ <i>Haemophilus influenzae</i> de type b ▪ Hépatite B ▪ Méningocoque C (conjugué) ▪ Papillomavirus ▪ Pneumocoque ▪ ROR ▪ Varicelle¹⁰ ▪ Zona (entre 65 et 74 ans révolus) ▪ Fièvre jaune² 	

3 - Déficiences de l'immunité cellulaire ou mixte (lymphocytes T +/- B)				
	Vaccins contre-indiqués	Vaccins spécifiquement recommandés	Vaccins recommandés en population générale	Commentaires
Patients avec un déficit immunitaire combiné sévère	Tous les vaccins vivants sont contre-indiqués.			La vaccination est inefficace.
Patients avec un déficit immunitaire combiné partiel (Syndromes de Job-Buckley, de Wiskott-Aldrich, de di George, ataxie-télangiectasie)	Tous les vaccins vivants sont contre-indiqués.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Grippe saisonnière (vaccin inactivé) ▪ Pneumocoque 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diphtérie, tétanos, polio et coqueluche ▪ <i>Haemophilus influenzae</i> de type b ▪ Hépatite B ▪ Méningocoque C conjugué+ B ▪ Papillomavirus 	L'efficacité des vaccins inactivés est fonction de la profondeur du déficit immunitaire. Chaque situation est spécifique et requiert une évaluation par le spécialiste immuno-hématologue référent du patient.

¹ Pour les patients ayant une atteinte pulmonaire chronique.

² Uniquement pour les patients vivant en Guyane.

Références

- [1] General Recommendations on Immunization. MMWR 2011; 60(RR02):1-60.
- [2] Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin 2005: Hindweise zu Impfungen für Patientent mit Immunodefizienz
- [3] Guide canadien d'immunisation 2006. 7^{ème} Edition. Agence canadienne de santé publique, 2006, amendement mars 2011.
Disponible sur <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cig-gci/p03-07-fra.php> (consulté le 02/07/2012).
- [4] Immunisation of the immunocompromised child. Best Practice Statement London: Royal College of Paediatrics and Child Health. 2002.
- [5] Martire B, *et al.* Clinical features, long-term follow-up and outcome of a large cohort of patients with Chronic Granulomatous Disease: an Italian multicenter study. Clin Immunol. 2008 Feb; 126(2): 155-64. Epub 2007 Nov 26.
- [6] van den Berg JM, *et al.* Chronic granulomatous disease: the European experience. PLoS One. 2009; 4(4): e5234. Epub 2009 Apr 21.
- [7] Holland SM. Chronic granulomatous disease. Clin Rev Allergy Immunol. 2010 Feb; 38(1): 3-10. Review.
- [8] Marciano BE, *et al.* Long-term interferon-gamma therapy for patients with chronic granulomatous disease. Clin Infect Dis. 2004 Sep 1; 39(5): 692-99. Epub 2004 Aug 16.
- [9] Ram S, Lewis LA, Rice PA. Infections of people with complement deficiencies and patients who have undergone splenectomy. Clin Microbiol Rev. 2010 Oct; 23(4): 740-80. Review.
- [10] Dahl M, Tybjaerg-Hansen A, Schnohr P, Nordestgaard BG. A population-based study of morbidity and mortality in mannose-binding lectin deficiency. J Exp Med. 2004 May 17; 199(10): 1391-99.
- [11] Eisen DP, *et al.* Low serum mannose-binding lectin level increases the risk of death due to pneumococcal infection. Clin Infect Dis. 2008 Aug 15; 47(4): 510-16.
- [12] Picard C, Puel A, Bustamante J, Ku CL, Casanova JL. Primary immunodeficiencies associated with pneumococcal disease. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2003 Dec; 3(6): 451-59. Review.
- [13] Fijen CA, Kuijper EJ, te Bulte MT, Daha MR, Dankert J. Assessment of complement deficiency in patients with meningococcal disease in The Netherlands. Clin Infect Dis. 1999 Jan; 28(1): 98-105.
- [14] Tebruegge M, Curtis N. Epidemiology, etiology, pathogenesis, and diagnosis of recurrent bacterial meningitis. Clin Microbiol Rev. 2008 Jul; 21(3): 519-37. Review.
- [15] Langley JM, Dodds L, Fell D, Langley GR. Pneumococcal and influenza immunization in asplenic persons: a retrospective population-based cohort study 1990-2002. BMC Infect Dis. 2010 Jul 22; 10: 219.
- [16] Plebani A, Fischer MB, Meini A, Duse M, Thon V, Eibl MM. T cell activity and cytokine production in X-linked agammaglobulinemia: implications for vaccination strategies. Int Arch Allergy Immunol. 1997 Sep; 114(1): 90-3.
- [17] Pedersen G, Halstensen A, Sjursen H, Naess A, Kristoffersen EK, Cox RJ. Pandemic influenza vaccination elicits influenza-specific CD4+ Th1-cell responses in hypogammaglobulinaemic patients: four case reports. Scand J Immunol. 2011 Aug; 74(2): 210-18. doi: 10.1111/j.1365-3083.2011.02561.x

- [18] Rezaei N, *et al.* Serum bactericidal antibody responses to meningococcal polysaccharide vaccination as a basis for clinical classification of common variable immunodeficiency. *Clin Vaccine Immunol.* 2008 Apr; 15(4): 607-11. Epub 2008 Jan 30.
- [19] Eijkhout HW, *et al.* The effect of two different dosages of intravenous immunoglobulin on the incidence of recurrent infections in patients with primary hypogammaglobulinemia. A randomized, double-blind, multicenter crossover trial. *Ann Intern Med.* 2001 Aug 7; 135(3): 165-74.
- [20] Lucas M, Lee M, Lortan J, Lopez-Granados E, Misbah S, Chapel H. Infection outcomes in patients with common variable immunodeficiency disorders: relationship to immunoglobulin therapy over 22 years. *J Allergy Clin Immunol.* 2010 Jun; 125(6): 1354-60.e4. Epub 2010 May 14.
- [21] Quinti I, *et al.* Effectiveness of immunoglobulin replacement therapy on clinical outcome in patients with primary antibody deficiencies: results from a multicenter prospective cohort study. *J Clin Immunol.* 2011 Jun; 31(3): 315-22. Epub 2011 Mar 2.
- [22] Orange JS, Grossman WJ, Navickis RJ, Wilkes MM. Impact of trough IgG on pneumonia incidence in primary immunodeficiency: A meta-analysis of clinical studies. *Clin Immunol.* 2010 Oct; 137(1): 21-30. Epub 2010 Aug 1.
- [23] Oksenhendler E, Fieschi C. Common variable immunodeficiency]. *Rev Prat.* 2007 Oct 15; 57(15): 1687-90.
- [24] Palmeira P, Costa-Carvalho BT, Arslanian C, Pontes GN, Nagao AT, Carneiro-Sampaio MM. Transfer of antibodies across the placenta and in breast milk from mothers on intravenous immunoglobulin. *Pediatr Allergy Immunol.* 2009 Sep; 20(6): 528-35. Epub 2009 Feb 10.
- [25] Alachkar H, Taubenheim N, Haeney MR, Durandy A, Arkwright PD. Memory switched B cell percentage and not serum immunoglobulin concentration is associated with clinical complications in children and adults with specific antibody deficiency and common variable immunodeficiency. *Clin Immunol.* 2006 Sep; 120(3): 310-18. Epub 2006 Jun 16.
- [26] Quinti I, *et al.* Long-term follow-up and outcome of a large cohort of patients with common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol.* 2007 May; 27(3): 308-16. Epub 2007 Feb 14.
- [27] Oksenhendler E, *et al.* Infections in 252 patients with common variable immunodeficiency. *Clin Infect Dis.* 2008 May 15; 46(10): 1547-54.
- [28] Wood P, *et al.* Recognition, clinical diagnosis and management of patients with primary antibody deficiencies: a systematic review. *Clin Exp Immunol.* 2007 Sep; 149(3): 410-23. Epub 2007 Jun 12.
- [29] Cunningham-Rundles C, *et al.* Efficacy of intravenous immunoglobulin in primary humoral immunodeficiency disease. *Ann Intern Med.* 1984 Oct; 101(4): 435-39.
- [30] Davies G, Wilson R. Prophylactic antibiotic treatment of bronchiectasis with azithromycin. *Thorax.* 2004 Jun; 59(6): 540-41.
- [31] Goldacker S, *et al.* Active vaccination in patients with common variable immunodeficiency (CVID). *Clin Immunol.* 2007 Sep; 124(3): 294-303. Epub 2007 Jun 29.
- [32] Pedersen G, *et al.* Pandemic influenza vaccination elicits influenza-specific CD4+ Th1-cell responses in hypogammaglobulinaemic patients: four case reports. *Scand J Immunol.* 2011 Aug; 74(2): 210-18. doi: 10.1111/j.1365-3083.2011.02561.x.
- [33] Plebani A, *et al.* Clinical, immunological, and molecular analysis in a large cohort of patients with X-linked agammaglobulinemia: an Italian multicenter study. *Clin Immunol* 2002;104(3):221-30.

- [34] Davies EG, Thrasher AJ. Update on the hyper immunoglobulin M syndromes. *Br J Haematol* 2010; 149(2): 167-80. Epub 2010 Feb 23. Review.
- [35] Kutukculer N, *et al.* Disseminated cryptosporidium infection in an infant with hyper-IgM syndrome caused by CD40 deficiency. *J Pediatr* 2003; 142(2): 194-96.
- [36] Levy J, *et al.* Clinical spectrum of X-linked hyper-IgM syndrome. *J Pediatr* 1997; 131(1 Pt 1): 47-54.
- [37] Fried AJ, Bonilla FA. Pathogenesis, diagnosis, and management of primary antibody deficiencies and infections. *Clin Microbiol rev* 2009; 22(3): 396-414.
- [38] Buckley RH. Gene therapy for SCID--a complication after remarkable progress. *Curr Allergy Asthma Rep* 2002; 2(5): 356-60. Review.
- [39] Boyle RJ, Tang ML The role of probiotics in the management of allergic disease. *Clin Exp Immunol* 2006; 36(5): 568-76. Review.
- [40] Holland SM, *et al.* STAT3 mutations in the hyper-IgE syndrome. *N Eng J Med* 2007; 357(16): 1608-19. Epub 2007 Sep 19.
- [41] Heimall J, Freeman A, Holland SM. Pathogenesis of hyper IgE syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol* 2009; 38(1): 32-8.
- [42] de Beaucoudrey L, *et al.* Mutations in STAT3 and IL12RB1 impair the development of human IL-17-producing T cells. *J Exp Med* 2008; 205(7): 1543-50.
- [43] Erlewyn-Lajeunesse MD. Hyperimmunoglobulin-E syndrome with recurrent infection: a review of current opinion and treatment. *Pediatr Allergy Immunol.* 2000 Aug; 11(3): 133-41. Review.
- [44] Gennery AR, *et al.* Antibody deficiency and autoimmunity in 22q11.2 deletion syndrome. *Arch Dis Child* 2002; 86(6): 422-5.
- [45] Moylett EH, Wasan AN, Noroski LM, Shearer WT. Live viral vaccines in patients with partial DiGeorge syndrome: clinical experience and cellular immunity. *Clin Immunol* 2004; 112(1): 106-12.
- [46] Al-Sukaiti N, Reid B, Lavi S, *et al.* Safety and efficacy of measles mumps and rubella vaccine in patients with Di George syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 868-69.
- [47] Staples ER, *et al.* Immunodeficiency in ataxia telangiectasia is correlated strongly with the presence of two null mutations in the ataxia telangiectasia mutated gene. *Clin Exp Immunol* 2008; 153(2): 214-20. Epub 2008 May 26.
- [48] CEREDIH network investigators. Morbidity and mortality from ataxia-telangiectasia are associated with ATM genotype. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128(2): 382-89.e1. Epub 2011 Jun 12.
- [49] Sanal O, *et al.* Antibody response to a seven-valent pneumococcal conjugated vaccine in patients with ataxia-telangiectasia. *J Clin Immunol* 2004; 24(4): 411-17.
- [50] Schubert R, Reichenbach J, Rose M, Zielen S. Immunogenicity of the seven valent pneumococcal conjugate vaccine in patients with ataxia-telangiectasia.

CHAPITRE 8

VACCINATION DE L'ENTOURAGE FAMILIAL ET DES PERSONNELS DE SANTÉ AU CONTACT D'UN PATIENT IMMUNODÉPRIMÉ

L'entourage des personnes immunodéprimées est une source potentielle de transmission d'agents infectieux par voie aérienne ou cutanée.

En raison des incertitudes sur l'efficacité de la vaccination chez les personnes immunodéprimées et de la contre-indication des vaccins vivants chez ces patients, il est fortement recommandé afin de créer un « cercle de protection » de vérifier le statut vaccinal de leur entourage immédiat et de faire les mises à jour nécessaires conformément au calendrier vaccinal en vigueur [1].

L'entourage immédiat est défini comme toute personne vivant sous le même toit ou susceptible d'assurer la garde (assistante maternelle, famille, garde-malade,...) et les personnels de santé susceptibles de les prendre en charge [2,3,4].

1 - Concernant l'entourage immédiat

En plus de cette recommandation générale qui doit s'appliquer avec une vigilance toute particulière dans l'entourage proche des nourrissons immunodéprimés, une recommandation spécifique pour l'entourage immédiat s'applique aux vaccinations contre :

- 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.
- le rotavirus chez le nourrisson.
- les méningocoques A,C,Y,W et B chez les personnes de l'entourage familial d'un patient traité par ecuzilumab (Soliris®) [5] ou porteur d'un déficit en properdine ou en fraction terminale du complément.

En cas de déficit immunitaire congénital sévère ou dans les mois suivant une greffe de cellules souches hématopoïétiques, l'administration de vaccins vivants pour la fratrie ne pourra être réalisée qu'à la condition d'éviter tout contact pendant au moins une semaine, période portée à 4 semaines après vaccination contre le rotavirus [6].

2 - Concernant le personnel soignant susceptible de prendre en charge des personnes immunodéprimées

Cette recommandation générale s'applique particulièrement aux vaccinations contre :

- la rougeole et par extension les oreillons et la rubéole : 2 doses pour tous les professionnels de santé nés après 1980 selon les recommandations générales, 1 dose pour les professionnels nés avant 1980 sans antécédent de rougeole ou n'ayant pas reçu deux doses de vaccin trivalent ;
- la coqueluche : une dose de vaccin dTcaP administrée à l'occasion des rappels aux âges de 25, 45 et 65 ans ou lors d'un rattrapage avec un délai minimal de 2 ans par rapport au dernier rappel dTP ;

- la grippe saisonnière ;
- la varicelle : deux doses (espacées de 4 à 8 semaines ou de 6 à 10 semaines selon le vaccin utilisé) pour les personnes sans antécédent de varicelle (ou dont l'histoire est douteuse) et dont la sérologie est 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.

Pour mémoire, **il est conseillé aux personnes vaccinées par le vaccin grippal nasal vivant atténué d'éviter tout contact avec les personnes sévèrement immunodéprimées** (greffés de CSH, transplantés d'organes solides, chimiothérapie pour tumeur ou hémopathie maligne).

Références

- [1] Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2014. Ministère des affaires sociales et de la santé.
Disponible sur http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Calendrier_vaccinal_ministere_sante_2014.pdf (consulté le 12/05/2014).
- [2] Ruef C. Immunization for hospital staff. *Curr Opin Infect Dis.* 2004; 17(4): 335-39.
- [3] Kamboj M, Sepkowitz KA. Risk of transmission associated with live attenuated vaccines given to healthy persons caring for or residing with an immunocompromised patient. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2007; 28(6): 702-7.
- [4] American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Varicella vaccine update. *Pediatrics* 2000; 105: 136-41.
- [5]. Personnes traitées par Soliris® : actualisation des recommandations de vaccination et d'antibioprophylaxie
Disponible sur <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=447> (consulté le 08/09/2014).
- [6] Rubin LG, *et al.* 2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host
Disponible sur <http://cid.oxfordjournals.org/content/early/2013/11/26/cid.cit684.full> (consulté le 30/07/2014).

ANNEXE - Tableau des recommandations vaccinales spécifiques aux personnes immunodéprimées et/ou aspléniques

Tableau des recommandations vaccinales spécifiques aux personnes immunodéprimées et/ou aspléniques

La vaccination en cas d'immunodépression présente certaines particularités qui justifient des recommandations spécifiques :

- le risque de survenue de maladie vaccinale après vaccination par vaccins vivants contre-indique de principe l'utilisation de ces vaccins chez l'immunodéprimé ;
- la diminution de l'immunogénicité des vaccins en cas de déficit immunitaire peut justifier des schémas vaccinaux particuliers ;
- les immunodéprimés et aspléniques présentent un risque accru pour certaines infections justifiant la recommandation de vaccinations spécifiques.

Il est possible de distinguer deux types de déficits immunitaires : les déficits immunitaires héréditaires primitifs ou congénitaux et les déficits immunitaires secondaires ou acquis : transplantation d'organe solide et greffe de cellules souches hématopoïétiques, infection par le VIH, traitements immunosuppresseurs (anti-TNF, chimiothérapies anticancéreuses et autres). Le déficit immunitaire, qui est le plus souvent difficile à quantifier, peut concerner l'immunité humorale et/ou cellulaire selon la situation clinique.

De façon générale, les immunodéprimés ne doivent pas recevoir de vaccins vivants (viraux ou bactériens) en raison du risque de survenue de maladie infectieuse vaccinale. Cependant, ces vaccins peuvent être envisagés dans certaines situations et au cas par cas, après avoir confronté le risque de la vaccination d'une part, et le risque de la maladie infectieuse que l'on cherche à prévenir d'autre part.

Les vaccins inactivés ou sous-unitaires peuvent être administrés sans risque. Cependant leur immunogénicité est souvent diminuée, justifiant dans certains cas des schémas de vaccination renforcés et, dans certaines situations, le dosage des anticorps sériques protecteurs quatre à six semaines après la vaccination. Les vaccins polysidiques non conjugués (pneumocoque, méningocoque) sont peu immunogènes et leur efficacité diminuée chez ces patients doit faire préférer l'utilisation de vaccins polysidiques conjugués.

La vaccination de l'entourage de ces patients, y compris du personnel soignant, est aussi importante car elle contribue à la protection de ces personnes.

Nota bene :

- **les vaccins « recommandés en population générale »** sont effectués selon les recommandations du calendrier vaccinal général en vigueur, à l'exception de certains schémas de primo-vaccination chez l'enfant et des rappels contre la diphtérie, le tétanos et la poliomyélite (dTP) chez l'adulte qui doivent être réalisés tous les 10 ans.
- **les « vaccins spécifiquement recommandés »** sont des vaccins nécessaires pour les patients considérés, quel que soit leur âge. Ils correspondent à des vaccins qui : soit ne sont pas recommandés en population générale, soit le sont mais pour des âges et/ou selon des schémas vaccinaux différents.

Voir tableau pages suivantes.

	Vaccins contre-indiqués	Vaccins spécifiquement recommandés	Vaccins recommandés comme en population générale	Commentaires
Déficits immunitaires secondaires				
Patients infectés par le VIH	<ul style="list-style-type: none"> ▪ BCG ▪ Fièvre jaune^{1, 2} ▪ Grippe vivant atténué ¹ ▪ ROR¹ ▪ Varicelle¹ 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Grippe saisonnière (vaccin inactivé) ▪ Hépatite A² (co-infection VHC et/ou VHB, hépatopathie chronique, HSH et toxicomanie parentérale) ▪ Hépatite B³ ▪ Pneumocoque ▪ Papillomavirus pour les garçons de 11 à 19 ans 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diphtérie, Tétanos, Polio et Coqueluche ▪ <i>Haemophilus influenzae</i> b ▪ Méningocoque C (conjugué) ▪ Papillomavirus 	<p>Si possible, attendre que la charge virale VIH soit indétectable pour vacciner (meilleure immunogénicité)</p> <p>Rappel DTP tous les 10 ans.</p>
Patients <u>en attente de transplantation</u> d'organe solide	<ul style="list-style-type: none"> ▪ BCG ▪ Pour les autres vaccins vivants pas de contre-indication en l'absence de traitement immunosuppresseur. Effectuer ces vaccinations au moins de 2 à 4 semaines avant la transplantation 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Grippe saisonnière ▪ Hépatite A² (hépatopathie chronique) ▪ Hépatite B³ ▪ Pneumocoque ▪ ROR² ▪ Varicelle² 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diphtérie, Tétanos, Polio et Coqueluche ▪ <i>Haemophilus influenzae</i> b ▪ Méningocoque C (conjugué) ▪ Papillomavirus ▪ Fièvre jaune⁴ 	<p>Vaccinations à mettre à jour le plus précocement possible au cours de la maladie rénale ou hépatique pour une meilleure immunogénicité.</p>

Patients <u>transplantés</u> d'organe solide	Tous les vaccins vivants sont contre-indiqués	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Grippe saisonnière (vaccin inactivé) ▪ Hépatite A² (hépatopathie chronique) ▪ Hépatite B³ ▪ Pneumocoque ▪ Papillomavirus pour les garçons de 11 à 19 ans 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diphtérie, Tétanos, Polio et Coqueluche ▪ <i>Haemophilus influenzae</i> b ▪ Méningocoque C (conjugué) ▪ Papillomavirus 	Vaccinations à réaliser après un délai minimum de 6 mois après la transplantation. Rappel DTP tous les 10 ans.
Patients greffés de cellules souches hématopoïétiques (CSH)	Tous les vaccins vivants sont contre-indiqués au moins 2 ans après la greffe	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Grippe saisonnière (vaccin inactivé) à vie ▪ <i>Haemophilus influenzae</i> b ▪ Pneumocoque⁵ ▪ Méningocoque ACYW et Méningocoque B 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diphtérie, Tétanos, Polio et Coqueluche⁶ ▪ Hépatite B ▪ Papillomavirus 	Recommandations identiques quel que soit le type de greffes de CSH.
Patients sous chimiothérapie pour tumeur solide ou hémopathie maligne	Tous les vaccins vivants sont contre-indiqués, pendant au moins 6 mois après la fin de la chimiothérapie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Grippe saisonnière (vaccin inactivé) ▪ Pneumocoque 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diphtérie, Tétanos, Polio et Coqueluche⁷ ▪ <i>Haemophilus influenzae</i> b ▪ Hépatite B ▪ Méningocoque C (conjugué) ▪ Papillomavirus 	A l'arrêt de la chimiothérapie, l'administration des vaccins vivants sera discutée au cas par cas.

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 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Grippe saisonnière (vaccin inactivé) ▪ Pneumocoque 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diphtérie, Tétanos, Polio et Coqueluche ▪ <i>Haemophilus influenzae</i> b ▪ Hépatite B ▪ Méningocoque C (conjugué) ▪ Papillomavirus 	<p>La corticothérapie inhalée ou administrée localement n'est pas une contre-indication aux vaccins vivants atténués, lorsqu'elle n'est pas associée à un autre traitement immunosuppresseur.</p>
Patients aspléniques ou hypospléniques	<p>Pas de contre-indication</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Grippe saisonnière ▪ <i>Haemophilus influenzae</i> b ▪ Méningocoque B ▪ Méningocoque C (conjugué) ou ▪ Méningocoque ACYW selon l'âge ▪ Pneumocoque 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diphtérie, Tétanos, Polio et Coqueluche ▪ Hépatite B ▪ Papillomavirus ▪ ROR ▪ Varicelle¹⁰ ▪ Fièvre jaune⁴ 	<p>- En cas de splénectomie programmée, prévoir de réaliser les vaccinations au moins 2 semaines avant l'intervention.</p> <p>- En cas de splénectomie réalisée en urgence, attendre 2 semaines après l'intervention pour vacciner.</p>
Patients traités par l'éculizumab (Soliris®)	<p>Pas de contre-indication</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Méningocoque B ▪ Méningocoque C (conjugué) ou ▪ Méningocoque ACYW selon l'âge 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diphtérie, Tétanos, Polio et Coqueluche ▪ Hépatite B ▪ Papillomavirus ▪ ROR ▪ Varicelle¹⁰ ▪ Fièvre jaune⁴ 	<p>Vaccination contre les infections invasives à méningocoque à réaliser si possible au moins 2 semaines avant le début du traitement.</p>

	Vaccins contre-indiqués	Vaccins spécifiquement recommandés	Vaccins recommandés comme en population générale	Commentaires
Déficits immunitaires primitifs				
1- Déficit de l'immunité innée				
Patients avec un déficit des cellules phagocytaires (granulomatose septique)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ BCG 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Grippe saisonnière ▪ Pneumocoque⁹ 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diphtérie, Tétanos, Polio et Coqueluche ▪ <i>Haemophilus influenzae</i> b ▪ Hépatite B ▪ Méningocoque C (conjugué) ▪ Papillomavirus ▪ ROR ▪ Varicelle¹⁰ ▪ Fièvre jaune⁴ 	
Patients atteints de neutropénies chroniques sévères	<ul style="list-style-type: none"> ▪ BCG 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Grippe saisonnière ▪ Pneumocoque ▪ Varicelle 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diphtérie, Tétanos, Polio et Coqueluche ▪ <i>Haemophilus influenzae</i> b ▪ Hépatite B ▪ Méningocoque C (conjugué) ▪ Papillomavirus ▪ ROR ▪ Fièvre jaune⁴ 	
Patients ayant un déficit en complément	Pas de contre-indication	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Grippe saisonnière ▪ Méningocoque B ▪ Méningocoque C (conjugué) ou ▪ Méningocoque ACYW (conjugué) selon l'âge ▪ Pneumocoque 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diphtérie, Tétanos, Polio et Coqueluche ▪ <i>Haemophilus influenzae</i> b ▪ Hépatite B ▪ Papillomavirus ▪ ROR ▪ Varicelle¹⁰ ▪ Fièvre jaune⁴ 	

	Vaccins contre-indiqués	Vaccins spécifiquement recommandés	Vaccins recommandés comme en population générale	Commentaires
2 - Déficit de l'immunité humorale (lymphocytes B)				
Patients ayant : un déficit immunitaire commun variable (DICV), une maladie de Bruton (agammaglobulinémie liée à l'X) ou un déficit en sous-classes d'IgG	<ul style="list-style-type: none"> ▪ BCG ▪ Fièvre jaune ▪ Grippe vivant atténué 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Grippe saisonnière (vaccin inactivé) ▪ Pneumocoque 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diphtérie, Tétanos, Polio et Coqueluche ▪ <i>Haemophilus influenzae</i> b ▪ Hépatite B ▪ Méningocoque C (conjugué) ▪ Papillomavirus 	<ul style="list-style-type: none"> - Vaccinations à discuter au cas par cas avec l'équipe prenant en charge le patient. - Vaccins ROR, contre la varicelle (entre 65 et 74 révolus) à considérer au cas par cas. - Le bénéfice de la vaccination des patients supplémentés en immunoglobulines n'est pas démontré.
Patients ayant un déficit en IgA	Pas de contre-indication	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Grippe saisonnière ▪ Pneumocoque 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diphtérie, Tétanos, Polio et Coqueluche ▪ <i>Haemophilus influenzae</i> b ▪ Hépatite B ▪ Méningocoque C (conjugué) ▪ Papillomavirus ▪ ROR ▪ Varicelle¹⁰ ▪ Fièvre jaune⁴ 	

	Vaccins contre-indiqués	Vaccins spécifiquement recommandés	Vaccins recommandés comme en population générale	Commentaires
3 - Déficits de l'immunité cellulaire ou combinés (lymphocytes T +/- B)				
Patients avec un déficit immunitaire combiné sévère	Tous les vaccins vivants sont formellement contre-indiqués.			La vaccination est inefficace.
Patients avec un déficit immunitaire combiné partiel (Syndromes de Job-Buckley, de Wiskott-Aldrich, de DiGeorge, Ataxie-Télangiectasie,...)	Tous les vaccins vivants sont contre-indiqués.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Grippe saisonnière (vaccin inactivé) ▪ Pneumocoque 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diphtérie, Tétanos, Polio et Coqueluche ▪ <i>Haemophilus influenzae b</i> ▪ Hépatite B ▪ Méningocoque C (conjugué) ▪ Papillomavirus 	L'efficacité des vaccins inactivés est fonction de la profondeur du déficit immunitaire. Chaque situation est spécifique et requiert une évaluation par le spécialiste immuno-hématologue référent du patient.

¹ Envisageable si lymphocytes CD4 > 25 % (nourrissons < 12 mois), CD4 > 20 % (nourrissons entre 12 et 35 mois), > 15 % (enfant entre 36 et 59 mois) ou CD4 > 200/mm³ (enfants âgés de plus de 5 ans et adultes), et si infection non symptomatique.

² Pour les patients non immuns.

³ Recommandé pour tous les patients (enfants et adultes) n'ayant aucun marqueur sérologique du VHB avec contrôle des anticorps anti-HBs au moins 1 à 2 mois après la dernière injection puis chaque année. Injection de rappel si les anticorps anti-HBs sont inférieurs à 10mUI/ml. Pour les patients en attente de transplantation d'organe solide, un schéma accéléré (J0, J7, J21 ou J0, J10, J21 selon le vaccin) avec un rappel 1 an plus tard.

⁴ Vaccination obligatoire pour les patients vivant en Guyane.

⁵ Chez tous les patients greffés, à partir de trois mois après la greffe.

⁶ Chez tous les patients greffés, à partir de six mois après la greffe.

⁷ Administrer une dose de rappel trois à six mois après l'arrêt de la chimiothérapie.

⁸ Chez les patients traités par corticothérapie à une posologie ≤ 10mg/j d'équivalent-prednisone (ou ≤ 2mg/kg/j chez l'enfant et < 20 mg/j chez l'enfant de plus de 10 kg) **et** ne recevant pas de traitement immunosuppresseur et/ou de biothérapie : la vaccination par un vaccin vivant peut être réalisée.

Pour des posologies supérieures à 10mg/j d'équivalent-prednisone (ou > 2mg/kg/j chez l'enfant ou > 20mg/j chez l'enfant de plus de 10 kg) : la vaccination reste possible seulement si la corticothérapie est prescrite depuis moins de deux semaines (sauf pour les « bolus » de corticoïdes, qui contre-indiquent l'administration d'un vaccin vivant durant les trois mois qui suivent).

⁹ Pour les patients ayant une atteinte pulmonaire chronique.

¹⁰ Pour les adolescents âgés de 12 à 18 ans sans antécédent de varicelle et les adultes non immunisés relevant de la vaccination varicelle.

GLOSSAIRE

Ac	Anticorps
Ag	Antigène
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
AV	Antiviraux
BCG	Bacille de Calmette et Guérin
CDC	<i>Centre for Disease control and prevention</i> (Atlanta, USA)
CHU	Centre hospitalier universitaire
CNR	Centre national de référence
CSH	Cellule souche hématopoïétique
CSMT	Commission spécialisée Maladies transmissibles du HCSP
CTV	Comité technique des vaccinations du HCSP
DGS	Direction générale de la santé
DICV	Déficit immunitaire commun variable
DIH	Déficit immunitaire héréditaire
ECDC	<i>European Centre for Disease Prevention and Control</i> (Stockholm - Suède)
GVH	<i>Graft versus Host</i> (réaction du greffon contre l'hôte)
cGVH	<i>Chronic Graft versus Host</i>
HAS	Haute Autorité de santé
HCSP	Haut Conseil de la santé publique
Hib	<i>Haemophilus influenzae</i> de type b
HPV	<i>Human papilloma virus</i>
IgA	Immunoglobulines A
IgM	Immunoglobulines M
IgG	Immunoglobulines G
IM	Intramusculaire
IRC	Insuffisance rénale chronique
OMS	Organisation mondiale de la santé
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
ROR	Rougeole-oreillons-rubéole
VHA	Virus de l'hépatite A
VHB	Virus de l'hépatite B
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
VZV	Virus zona varicelle
Zvr	Zanamivir

TABLE DES MATIÈRES	
SOMMAIRE	3
SAISINE	7
GROUPE DE TRAVAIL	9
INTRODUCTION	10
RECOMMANDATIONS VACCINALES CHEZ LES PERSONNES IMMUNODÉPRIMÉES OU ASPLÉNIQUES – GÉNÉRALITÉS	11
CHAPITRE 1 - VACCINATIONS DES PERSONNES VIVANT AVEC LE VIH	13
Principes généraux	13
1 - VACCINS VIVANTS ATTÉNUÉS	14
1.1 - Vaccination contre la tuberculose	14
1.2 - Vaccination contre la rougeole, la rubéole et les oreillons	14
1.3 - Vaccination contre la varicelle et le zona	14
1.4 - Vaccination contre les infections à rotavirus	15
1.5 - Vaccination contre la grippe saisonnière par un vaccin vivant atténué	16
1.6 - Vaccination contre la fièvre jaune	16
2 - VACCINS INACTIVES ET SOUS-UNITAIRES	16
2.1 - Vaccination contre la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite et la coqueluche	16
2.2 - Vaccination contre les infections invasives à <i>Haemophilus influenzae</i> de type b	16
2.3 - Vaccination contre l'hépatite B	17
2.4 - Vaccination contre les infections invasives à méningocoque (IIM)	17
2.5 - Vaccination contre les infections invasives à pneumocoque	18
2.6 - Vaccination contre les infections à papillomavirus	20
2.7 - Vaccination contre la grippe saisonnière par un vaccin inactivé	20
2.8 - Vaccination contre l'hépatite A	21
Références	26
CHAPITRE 2 - VACCINATION POUR LES PATIENTS TRANSPLANTÉS D'ORGANE SOLIDE	31
Principes généraux	32
1 - LES VACCINS VIVANTS ATTÉNUÉS	32
1.1 - Vaccination contre la tuberculose	32
1.2 - Vaccination contre la rougeole, la rubéole et les oreillons	32
1.3 - Vaccination contre la varicelle	33
1.4 - Vaccination contre la grippe saisonnière avec le vaccin vivant	34
1.5- Vaccination contre les infections à rotavirus	34
1.6- Vaccination contre la fièvre jaune	34

2 - LES VACCINS INACTIVÉS ET SOUS-UNITAIRES	35
2.1 - Vaccination contre la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite et la coqueluche	35
2.2 - Vaccination contre les infections invasives à <i>Haemophilus influenzae</i> de type b	35
2.3 - Vaccination contre les infections à pneumocoque	35
2.4 - Vaccination contre la grippe saisonnière avec le vaccin inactivé	36
2.5- Vaccination contre l'hépatite B	37
2.6- La vaccination contre l'hépatite A	38
2.7- Vaccination contre les infections à papillomavirus humain (HPV)	39
2.8- Vaccination contre les infections invasives à méningocoque	39
Références	44
CHAPITRE 3 - VACCINATIONS ET PATIENTS GREFFÉS DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOIÉTIQUES	47
Principes généraux	48
1 - VACCINS INACTIVÉS ET SOUS-UNITAIRES	48
1.1 - Vaccination contre les infections invasives à pneumocoque	48
1.2 - Vaccination contre les infections à <i>Haemophilus influenzae</i> de type b	49
1.3 - Vaccin contre la grippe saisonnière avec le vaccin inactivé	49
1.4 - Vaccin contre les infections invasives à méningocoques	50
1.5 – Vaccination contre le tétanos et la diphtérie	50
1.6 - Vaccination contre la poliomyélite	51
1.7 - Vaccination contre la coqueluche	51
1.8 - Vaccination contre l'hépatite B	51
1.9 - Vaccination contre les infections à papillomavirus humains	51
2 - VACCINS VIVANTS ATTÉNUÉS	52
2.1 - Vaccination contre la rougeole, la rubéole et les oreillons	52
2.2 - Vaccination contre la varicelle	52
2.3 - Vaccination contre la grippe saisonnière avec le vaccin vivant	52
2.4 - Vaccination contre la fièvre jaune	52
2.5 - Vaccination contre les infections à rotavirus	53
2.6 - Vaccination contre la tuberculose	53
Références	56
CHAPITRE 4 - VACCINATION ET CHIMIOThERAPIE POUR TUMEUR SOLIDE OU HEMOPATHIE MALIGNÉ	59
Principes généraux	61
1 - VACCINS VIVANTS ATTÉNUÉS	61
1.1 - Vaccination contre la tuberculose	61
1.2 - Vaccination contre la rougeole, la rubéole et les oreillons	61
1.3 - Vaccination contre la varicelle et le zona	62

1.4 - Vaccination contre les infections à rotavirus	62
1.5 - Vaccination contre la grippe saisonnière par le vaccin vivant	62
1.6 - Vaccination contre la fièvre jaune	62
2 - VACCINS INACTIVÉS ET SOUS-UNITAIRES	63
2.1 - Vaccination contre la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite et la coqueluche	63
2.2 - Vaccination contre les infections à <i>Haemophilus influenzae</i> de type b (Hib)	63
2.3 - Vaccinations contre les infections invasives à pneumocoques	64
2.4 - Vaccinations contre les infections invasives à méningocoque C	64
2.5 - Vaccination contre la grippe saisonnière par un vaccin inactivé	65
2.6 - Vaccination contre l'hépatite B	65
Références	71
CHAPITRE 5 - VACCINATIONS DES PATIENTS TRAITÉS PAR IMMUNOSUPPRESSEURS, BIOTHÉRAPIE ET/OU CORTICOTHÉRAPIE POUR UNE MALADIE AUTO-IMMUNE OU INFLAMMATOIRE CHRONIQUE	73
Principes généraux	74
Références	81
Tableaux de synthèse de la littérature	83
Références des tableaux 5A à 5D	109
CHAPITRE 6 - VACCINATIONS DES PATIENTS ASPLÉNIQUES OU HYPOSPLÉNIQUES	117
Principes généraux	119
1 - VACCINS VIVANTS ATTÉNUÉS	119
2 - VACCINS INACTIVÉS OU SOUS-UNITAIRES	119
2.1 - Vaccination contre les infections invasives à pneumocoque	119
2.2 - Vaccination contre les infections invasives à méningocoque	120
2.3 - Vaccination contre les infections à <i>Haemophilus influenzae</i> de type b (Hib)	121
2.4 - Vaccination contre la grippe saisonnière par un vaccin inactivé	122
2.5 - Autres vaccins	122
Références	126
CHAPITRE 7 - VACCINATIONS DES PATIENTS ATTEINTS DE DÉFICITS IMMUNITAIRES HÉRÉDITAIRES	129
Principes généraux	130
1 - DÉFICITS DE L'IMMUNITÉ INNÉE	130
1.1 - Granulomatose septique (CGD)	130
1.1.1 - Vaccinations	130
1.2 - Neutropénies chroniques sévères	131
1.2.1 - Risque infectieux	131
1.2.2 - Vaccinations	132

1.3 - « Leucocytes adhesion deficiency » et maladie de Chediak Highashi	132
1.4 - Déficit en facteurs du complément	132
1.4.1 – Vaccinations	133
2 - DÉFICITS DE L'IMMUNITÉ HUMORALE	134
2.1 - Déficit immunitaire commun variable (DICV)	135
2.1.1 – Prophylaxie	135
2.1.2 - Vaccinations	135
2.2 - Agammaglobulinémie liée à l'X ou maladie de Bruton	136
2.2.1 – Prophylaxie	136
2.2.2 – Vaccinations	136
2.3 - Syndrome d'hyper IgM	137
2.3.1 - Prophylaxie	137
2.3.2 - Vaccinations	137
2.4 - Déficit en IgA	137
2.4.1 - Prophylaxie	138
2.4.2 - Vaccinations	138
2.5 - Déficit en sous-classe d'IgG	138
2.5.1 - Vaccinations	138
2.6 - Déficit sélectif de production en anticorps spécifiques (SAD)	138
2.6.1 - Prophylaxie	138
2.6.2 – Vaccinations	138
3 - DÉFICITS DE L'IMMUNITÉ CELLULAIRE	139
3.1 - Déficits immunitaires combinés sévères (SCID)	139
3.1.1 - Prophylaxie	139
3.1.2 - Vaccinations	139
3.2 - Déficits immunitaires combinés	139
3.2.1 – Prophylaxie	140
3.2.2 – Vaccinations	140
Références	147
CHAPITRE 8 - VACCINATION DE L'ENTOURAGE FAMILIAL ET DES PERSONNELS DE SANTÉ AU CONTACT D'UN PATIENT IMMUNODÉPRIMÉ	151
1 - CONCERNANT L'ENTOURAGE IMMÉDIAT	151
2 - CONCERNANT LE PERSONNEL SOIGNANT SUSCEPTIBLE DE PRENDRE EN CHARGE DES PERSONNES IMMUNODÉPRIMÉES	151
Références	152
ANNEXE – TABLEAU DE SYNTHÈSE DES RECOMMANDATIONS VACCINALES	153
GLOSSAIRE	161
TABLE DES MATIÈRES	162

TABLEAUX

Tableau 1 - Récapitulatif des recommandations vaccinales pour les patients vivant avec le VIH	22
Tableau 2 - Récapitulatif des recommandations vaccinales pour les patients transplantés d'organe solide ou en attente de transplantation	40
Tableau 3 - Récapitulatif des recommandations vaccinales pour les patients greffés de cellules souches hématopoïétiques	54
Tableau 4 - Récapitulatif des recommandations vaccinales pour les patients traités par chimiothérapie pour une tumeur solide ou une hémopathie maligne	67
Tableau 5 - Recommandations vaccinales pour les patients traités par immunosuppresseurs, corticothérapie ¹ et/ou biothérapie pour une maladie auto-immune ou inflammatoire chronique	78
<i>Tableau 5A - Etudes sur la vaccination contre la grippe des patients traités par immunosuppresseurs, biothérapie et/ou corticothérapie pour une maladie auto-immune ou inflammatoire chronique</i>	84
<i>Tableau 5B - Etudes portant sur la vaccination contre les infections invasives à pneumocoque des patients traités par immunosuppresseurs, biothérapie et/ou corticothérapie pour une maladie auto-immune ou inflammatoire chronique</i>	97
<i>Tableau 5C - Etudes portant sur la vaccination contre le virus de l'hépatite B (VHB) des patients traités par immunosuppresseurs, biothérapie et/ou corticothérapie pour une maladie auto-immune ou inflammatoire chronique</i>	103
<i>Tableau 5D - Etudes portant sur la vaccination contre diverses infections des patients traités par immunosuppresseurs, biothérapie et/ou pour une maladie auto-immune ou inflammatoire chronique</i>	105
Tableau 6 - Récapitulatif des recommandations vaccinales spécifiques pour les patients aspléniques ou hypospléniques	124
Tableau 7 - Recommandations vaccinales pour les patients suivis pour un déficit immunitaire héréditaire	144