



# Vaccination de l'immunodéprimé

1<sup>er</sup> avril 2022





***Dr Anne Conrad***

*Service des Maladies Infectieuses et Tropicales*

*Hôpital de la Croix-Rousse – Lyon*

**DES-C Maladies Infectieuses et Tropicales**

# Liens d'intérêt

-  Consultant ou membre d'un conseil scientifique  OUI  NON
-  Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents  OUI  NON
-  Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations  OUI  NON
-  Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique  OUI  NON

# PLAN

- Introduction
- Les enjeux et les grands principes de la vaccination de l'immunodéprimé
- Trois vignettes cliniques
- Take home messages

# Immunodépression

maladies auto-immunes  
néoplasie solide  
transplantation d'organe solide  
greffe de CSH  
déficit immunitaire primitif  
biothérapies  
corticothérapie

Vih  
asplénie  
chimiothérapie  
hémopathie



« degré » d'immunosuppression ?

# Immunodépression

maladies auto-immunes  
néoplasie solide  
transplantation d'organe solide  
greffe de CSH  
déficit immunitaire primitif  
biothérapies  
corticothérapie  
VIH  
asplénie  
chimiothérapie  
hémopathie

# Maladies à prévention vaccinale

- Grippe
- Pneumocoque
- COVID-19
- Zona
- Hépatite B
- Fièvre Jaune
- Hépatite A
- DTPCoq
- Méningocoques
- HPV
- ROR
- Varicelle
- ...

# Une population de patients croissante...

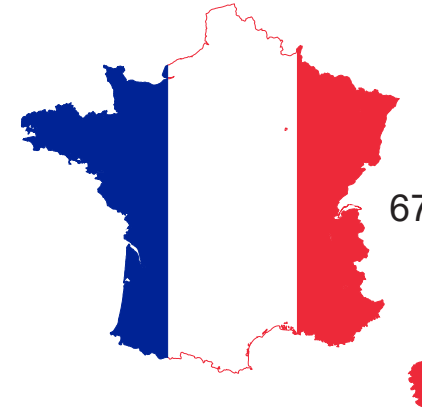


\*2013 :  $\approx$  2,7% de la population globale se déclarait « immunodéprimé »

\*2018/19 :  $\approx$  2,8% de la population prenait des immunosuppresseurs

**Prevalence of Immunosuppression Among US Adults, 2013**

**Prevalence of Immunosuppressive Drug Use Among Commercially Insured US Adults, 2018-2019**



67 Mio d'habitants

→ soit **presque 2 Millions de personnes**



n=570,035 immunodéprimés en France, 2018

Adults at risk of pneumococcal disease in France

B. Wyplosz<sup>a,\*</sup>, J. Fernandes<sup>b</sup>, G. Goussiaume<sup>c</sup>, J. Moïsi<sup>c</sup>, J. Lortet-Tieulent<sup>d</sup>, A. Vainchtock<sup>d</sup>, C. Leboucher<sup>d</sup>, F. Raguideau<sup>d</sup>

## Les enjeux

**Maladies à prévention  
vaccinale plus fréquentes,  
plus graves**

**Couvertures vaccinales  
insuffisantes**

**Réponse vaccinale  
diminuée**

**Tolérance ?**

VVA

vaccins inactivés

## Les enjeux

**Maladies à prévention  
vaccinale plus fréquentes,  
plus graves**

- **Indications vaccinales générales :**  
*grippe, PNC, COVID-19 (zona)*
- **Indications vaccinales spécifiques :**  
*bactéries encapsulées/asplénie  
méningo/eculizumab*



# Maladies à prévention vaccinale plus fréquentes, plus graves

Outcomes of Immunocompromised Adults Hospitalized With Laboratory-confirmed Influenza in the United States, 2011–2015

n=35348 grippes hospitalisées  
→ 3633 (10%) immunodéprimés

**+ de pneumonie**

**↑mortalité**

aOR 1.46, 95%CI 1.20–1.76

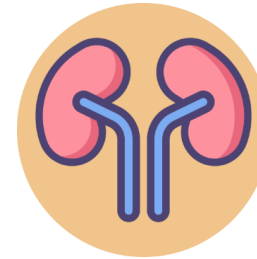
**↑admissions USI**

aOR, 1.25; 95% CI, 1.06–1.48

**séjour à l'hôpital plus long**

adjusted HR of discharge, 0.86; 95% CI, .83–.8

**excretion virale prolongée**



des conséquences sur l'hôte....  
**et le greffon !**

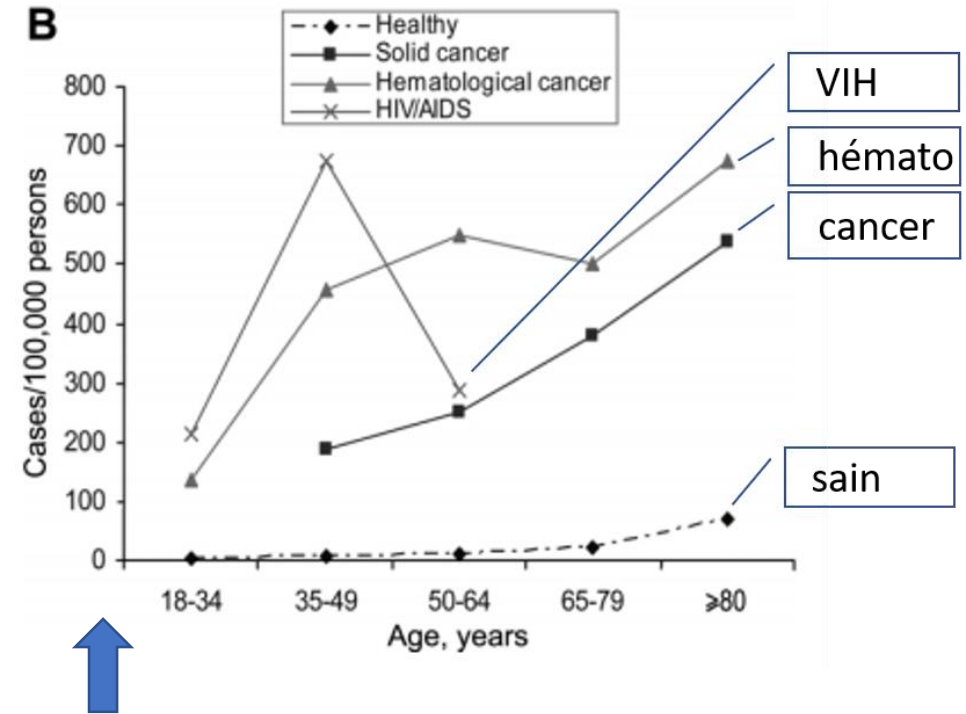
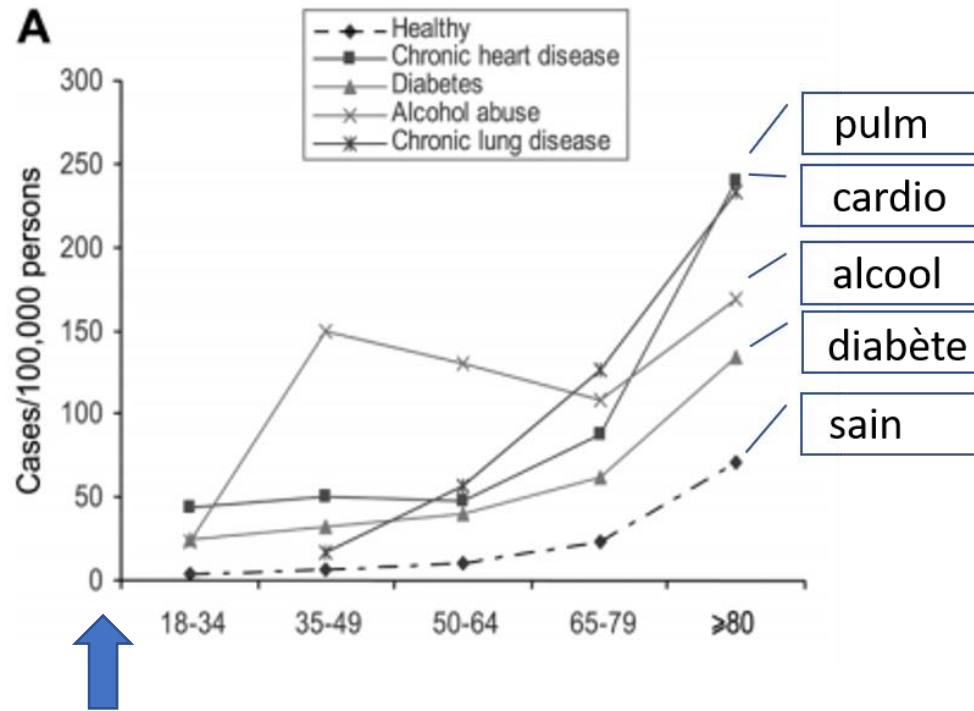
**↑risque de rejet aigu**

**↑risque de dysfonction chronique  
(poumon)**

# Maladies à prévention vaccinale plus fréquentes, plus graves

The Influence of Chronic Illnesses on the Incidence of Invasive Pneumococcal Disease in Adults

Pneumocoque



incidence des IIP  $\approx$  30-50x supérieure chez l'immunodéprimé vs sain

# Maladies à prévention vaccinale plus fréquentes, plus graves

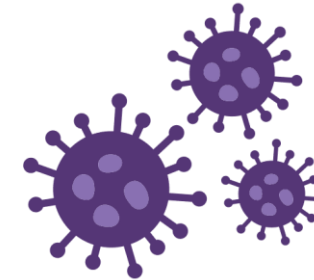


In-hospital mortality among immunosuppressed patients with COVID-19: Analysis from a national cohort in Spain

Mar-Jun 2020, retro; n=13 206 → 2 111 (16.0%) IC

**higher in-hospital mortality rate:**

(31,3% vs 19,3%; p <.001)



COVID-19

	Deaths: n (%)	N	OR (95% CI)	aOR* (95% CI)	p*
Non-IS	2143 (19.3)	11095	1	1	
IS	661 (31.3)	2111	1.90 (1.72–2.11)	1.60 (1.43–1.79)	<0.001
Patients with specific diseases and conditions					
All cancers (SO and H)	465 (33.3)	1398	2.08 (1.81–2.38)	1.59 (1.38–1.82)	<0.001
SO cancer	343 (31.7)	1081	1.94 (1.66–2.27)	1.39 (1.18–1.63)	<0.001
SO cancer with MT	84 (30.4)	276	1.82 (1.37–2.43)	1.87 (1.33–2.63)	<0.001
SO cancer, no MT	259 (32.2)	805	1.98 (1.63–2.41)	1.27 (1.05–1.54)	0.013
Hematologic cancer	139 (38.8)	358	2.42 (1.92–3.05)	2.31 (1.76–3.03)	<0.001
Leukaemia	66 (39.3)	168	2.70 (1.89–3.84)	2.20 (1.49–3.25)	<0.001
Lymphoma	77 (40.0)	194	2.75 (2.16–3.51)	2.94 (2.19–3.95)	<0.001
Transplant	57 (34.3)	166	2.18 (1.60–2.99)	3.12 (2.23–4.36)	<0.001
Patients receiving immune suppressive treatments prior to admission					
Systemic steroids	202 (35.4)	570	2.29 (1.96–2.68)	2.16 (1.80–2.61)	<0.001
Biological treatment	49 (26.8)	183	1.52 (1.06–2.19)	1.97 (1.33–2.91)	0.001
Immunosuppressors**	109 (27.7)	394	1.59 (1.27–1.99)	2.06 (1.64–2.60)	<0.001

## Les enjeux

**Maladies à prévention  
vaccinale plus fréquentes,  
plus graves**

**Couvertures vaccinales  
insuffisantes**

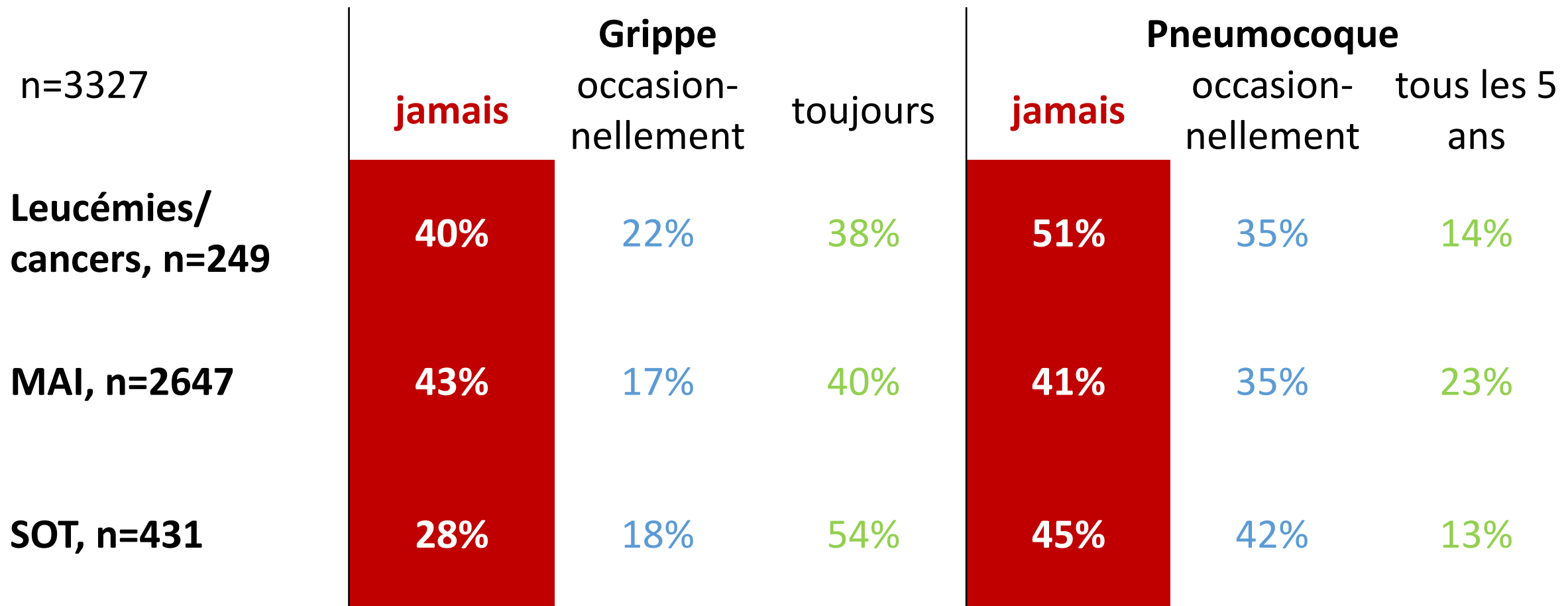
# Couvertures vaccinales insuffisantes

## La vaccination des personnes immunodéprimées en France

Connaissances, perceptions, réalités et attente  
Sondage auto-administré sur le web, 3 653 répondants pris en compte

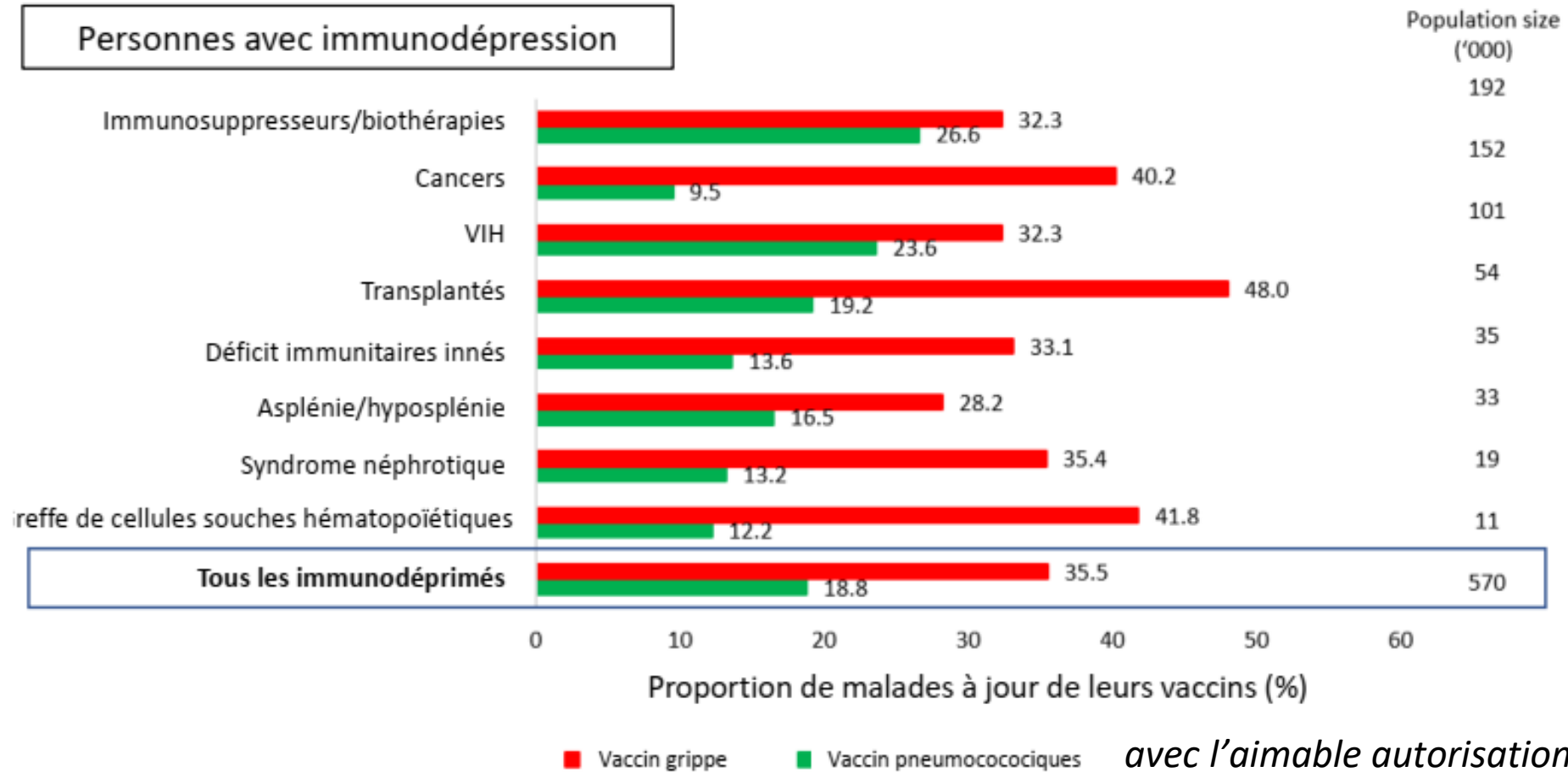


Attitude, knowledge and factors associated with influenza and pneumococcal vaccine uptake in a large cohort of patients with secondary immune deficiency



# Couvertures vaccinales insuffisantes

## Etude COVARISQ





# Couvertures vaccinales insuffisantes

Factors influencing influenza-vaccination in adults under immunosuppressive therapy for a systemic inflammatory disease<sup>☆</sup>



**Influenza vaccination in patients with haematologic malignancies: analysis of practices in 200 patients in a single center**

**HEMAVAC – Évaluation de la couverture vaccinale des patients en hématologie sous chimiothérapie**



Vaccination coverage in hematological patients undergoing chemotherapy: Should we move towards personalized vaccination?



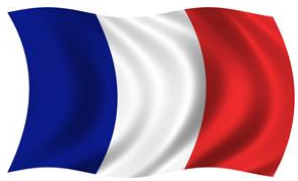
**Couverture vaccinale des candidats à une transplantation hépatique : état des lieux chez 76 malades et évaluation d'une vaccination en hospitalisation**

Vaccine coverage in PLWH: disparities and potential impact of vaccine hesitancy



**CV**  
grippe 25-56%  
PNC 10-20%





# Couvertures vaccinales insuffisantes

Factors influencing influenza-vaccination in adults under immunosuppressive therapy for a systemic inflammatory disease<sup>☆</sup>



**Influenza vaccination in patients with haematologic malignancies: analysis of practices in 200 patients in a single center**



**HEMAVAC – Évaluation de la couverture vaccinale des patients en hématologie sous chimiothérapie**

Vaccination coverage in hematological patients undergoing chemotherapy: Should we move towards personalized vaccination?



**Couverture vaccinale des candidats à une transplantation hépatique : état des lieux chez 76 malades et évaluation d'une vaccination en hospitalisation**

Vaccine coverage in PLWH: disparities and potential impact of vaccine hesitancy



**Information des patients  
–  
Rôle des médecins  
(traitant, spécialistes)**





## Les enjeux

**Maladies à prévention  
vaccinale plus fréquentes,  
plus graves**

**Couvertures vaccinales  
insuffisantes**

**Réponse vaccinale  
diminuée**

# « Réponse vaccinale » chez l'immunodéprimé

IMMUNOGENICITY ↔ VACCINE EFFICACY ↔ VACCINE EFFECTIVENESS

++



Vaccine efficacy

refers to how the vaccine performs in ideal conditions  
- controlled clinical trials.



Vaccine effectiveness

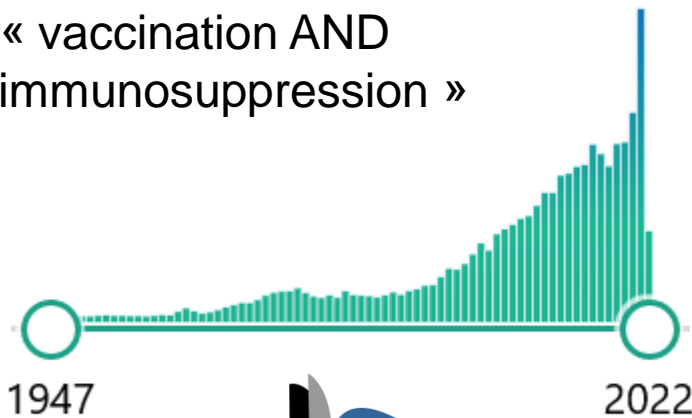
refers to how the vaccine performs in the wider populations.

*who.int*

+

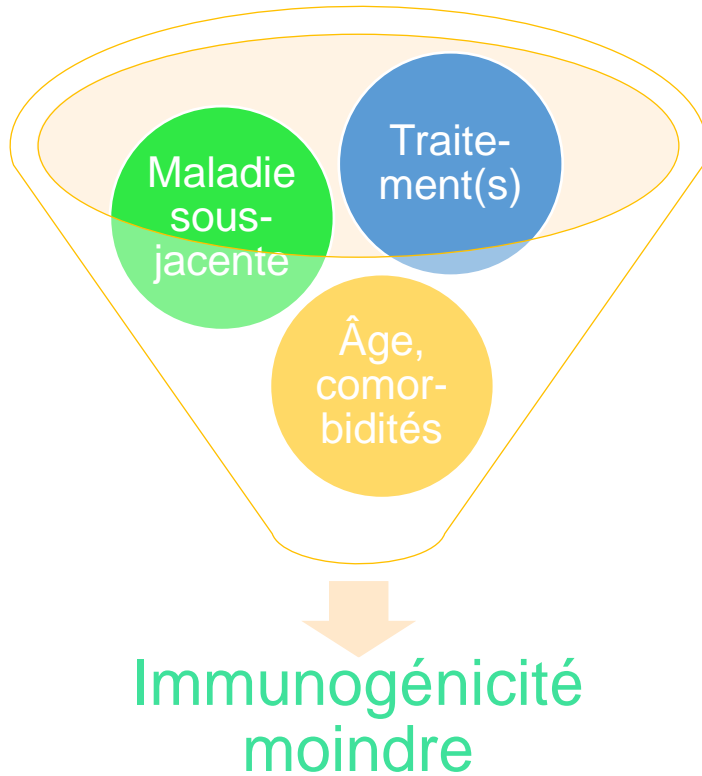
+

« vaccination AND immunosuppression »



PubMed.gov

# Immunogénicité moindre

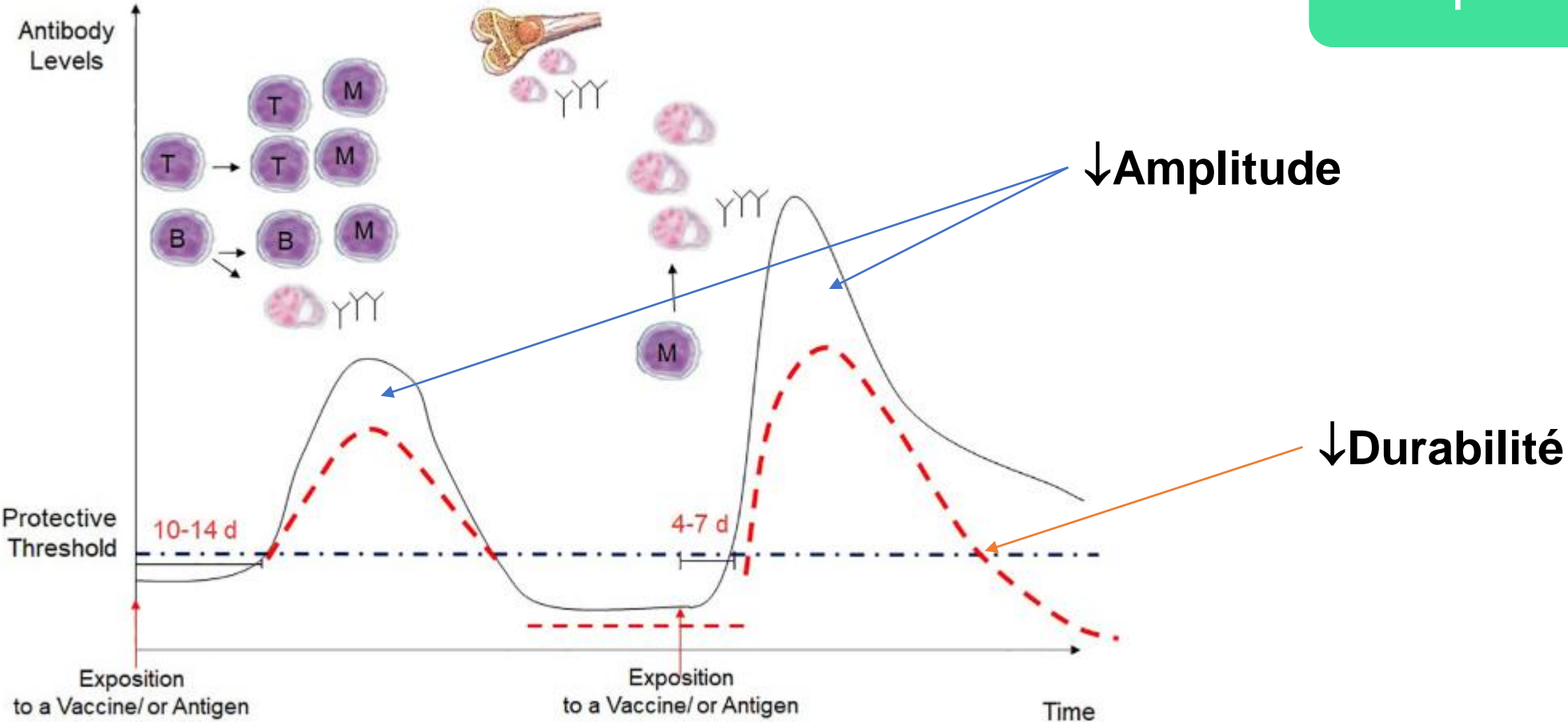


## **variable selon**

- *cible vaccinale / nature Ag*
- *primo-vaccination vs rappel*

# Immunogénicité moindre

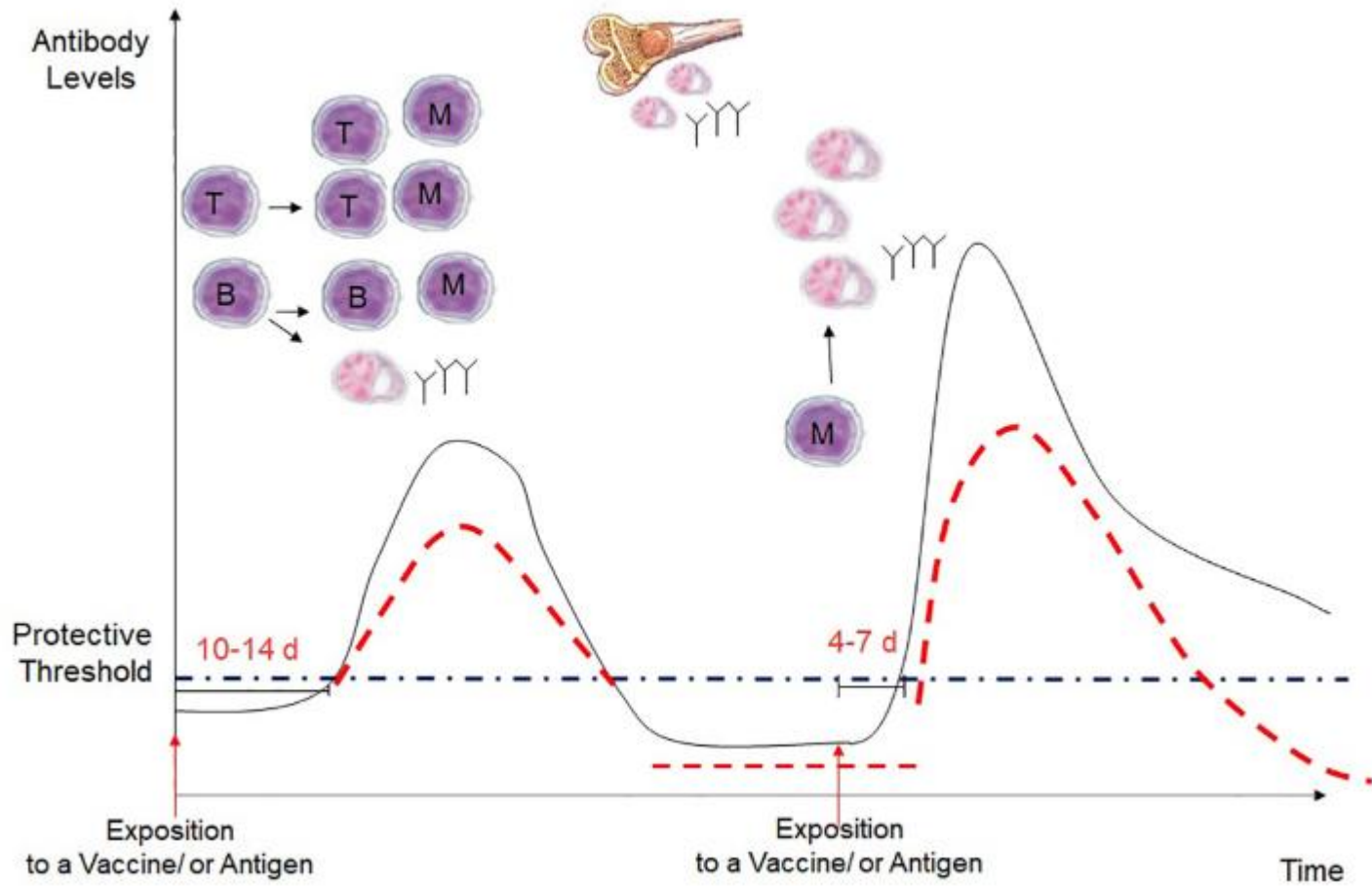
↓ Réponse humorale



↓ Qualité (?)

# Immunogénicité moindre

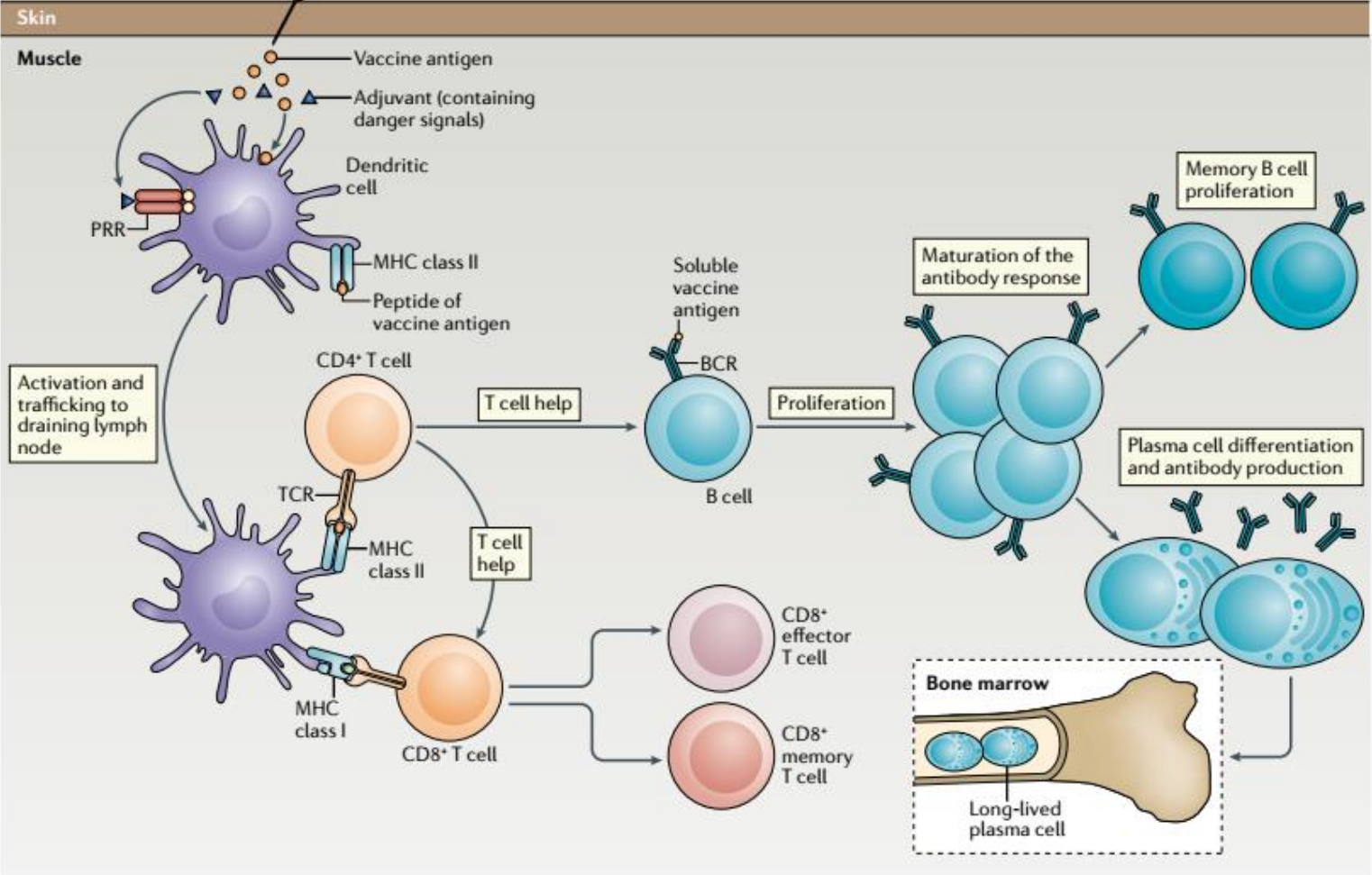
↓ Réponse humorale



- *intérêt sérologie post-vaccinale*
- *rappels vaccinaux plus fréquents*

# Immunogénicité moindre

↓ Réponse humorale



*...il n'y a pas que les anticorps dans la vie !!!*

↓ Réponse cellulaire



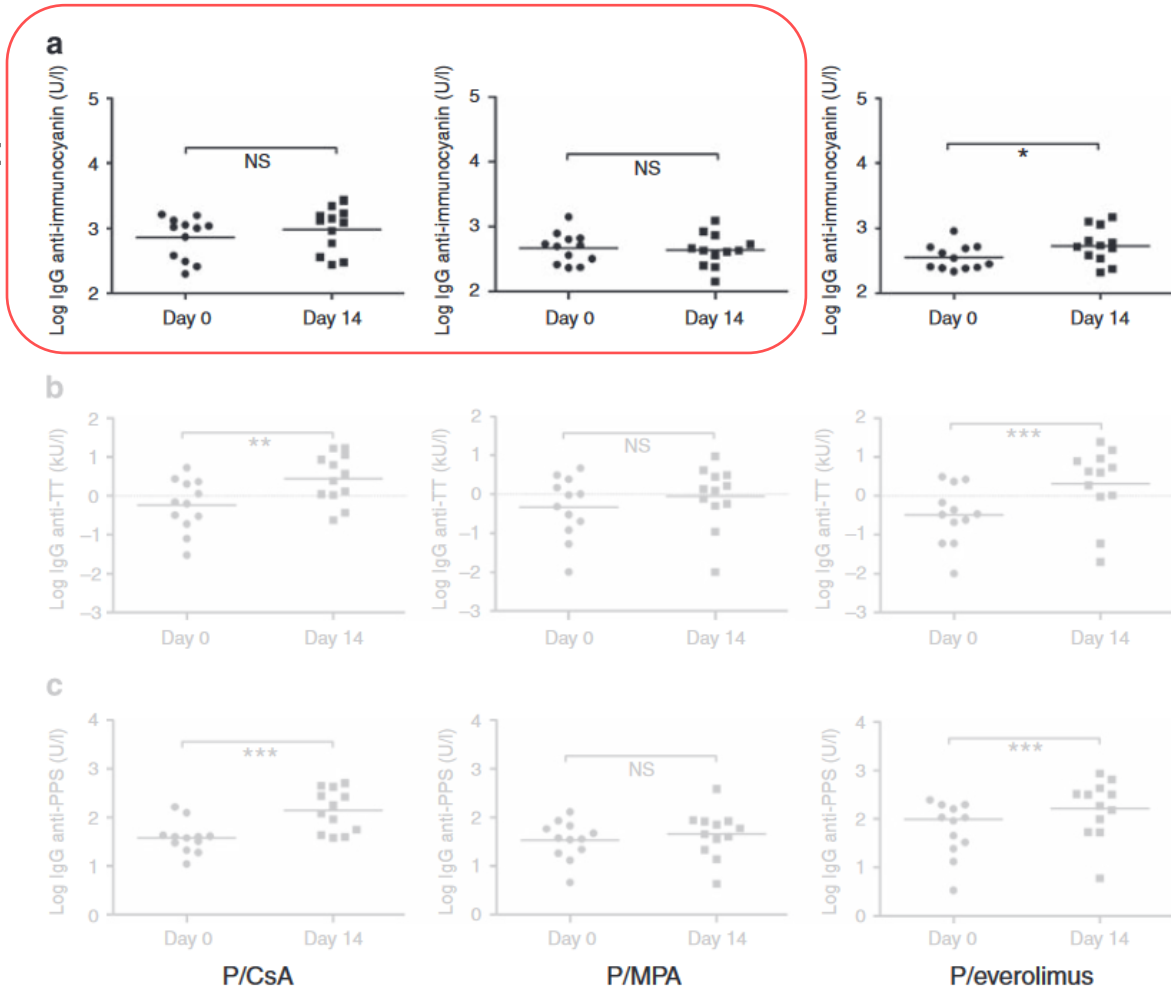
# Immunogénicité moindre

↓ Réponse humorale

nested prospective cohort:  
→ 36 Kidney TR: P/CsA, P/MPA,  
P/Everolimus  
→ 13 HV

\* ↓ primary immune response under P/CsA, P/MPA

Tcell dep NeoAg: immunocyanin



Maintenance immunosuppressive therapy with everolimus preserves humoral immune responses

Geertrude H. Struijk<sup>1</sup>, Robert C. Minnee<sup>1,2</sup>, Sven D. Koch<sup>1</sup>, Aeilko H. Zwinderman<sup>3</sup>,

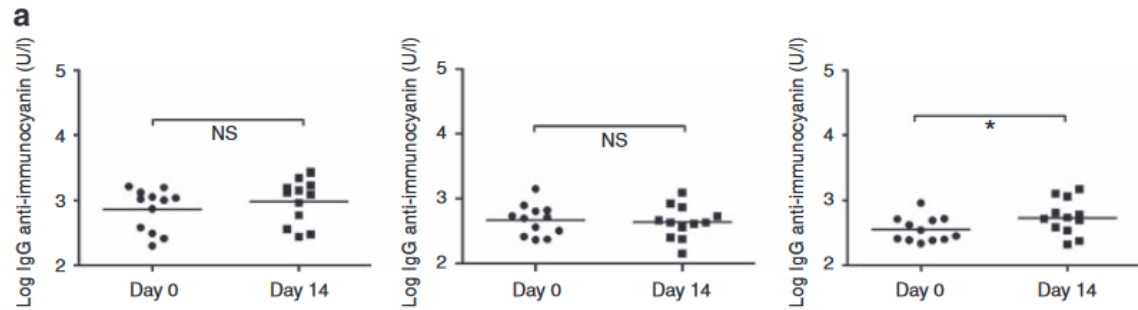


# Immunogénicité moindre

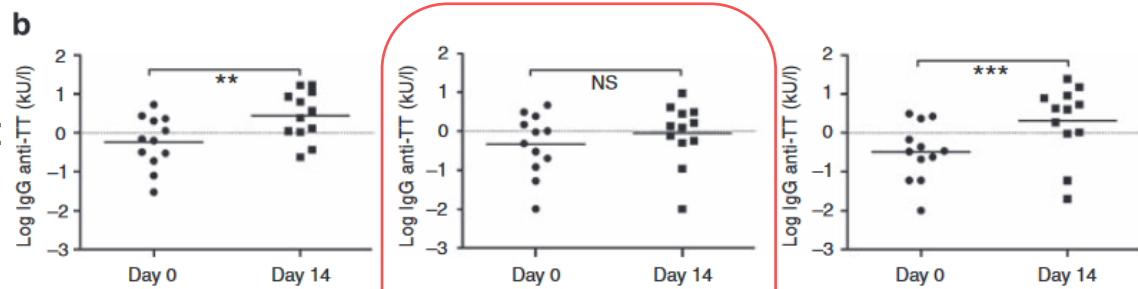
↓ Réponse humorale

nested prospective cohort:  
→ 36 Kidney TR: P/CsA, P/MPA,  
P/Everolimus  
→ 13 HV

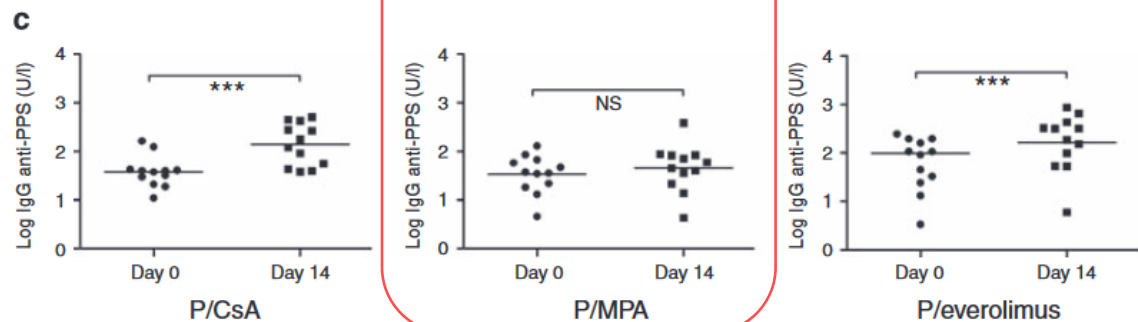
Tcell dep NeoAg:  
immunocyanin



Tcell dep recall Ag:  
tetanus toxoid



Tcell indep  
recall Ag:  
pneumococcal  
polysaccharide



\* ↓ primary immune  
response under P/CsA,  
P/MPA

\* ↓ secondary immune  
response under P/MPA  
(↓ B-cells and subsets)

Maintenance immunosuppressive therapy with  
everolimus preserves humoral immune responses

Geertrude H. Struijk<sup>1</sup>, Robert C. Minnee<sup>1,2</sup>, Sven D. Koch<sup>1</sup>, Aeilko H. Zwinderman<sup>3</sup>,



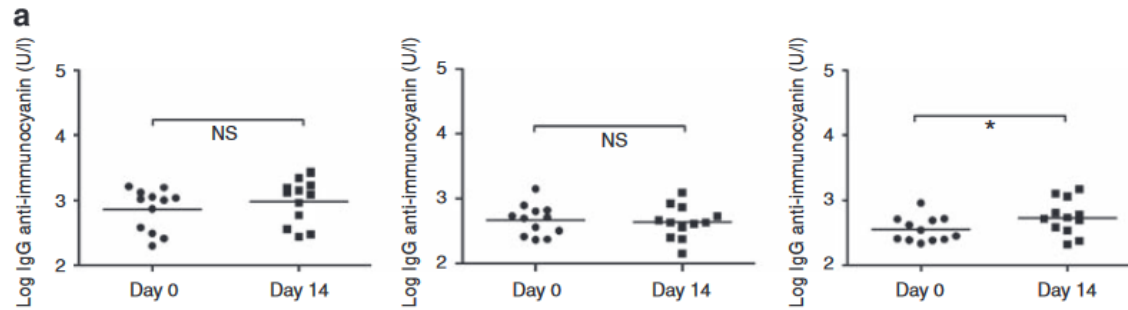


# Immunogénicité moindre

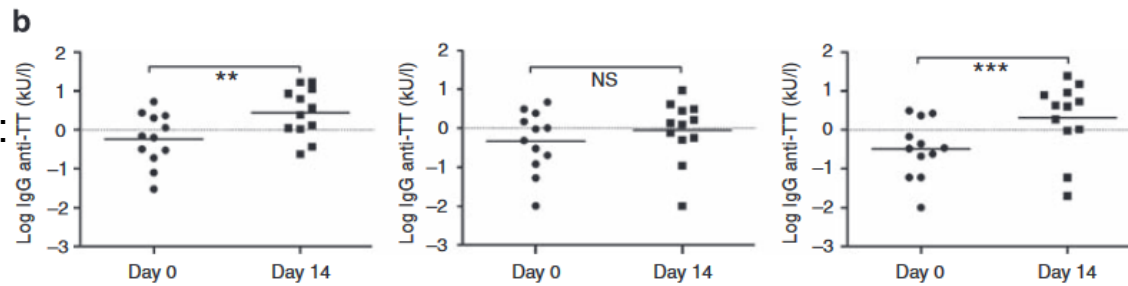
↓ Réponse humorale

nested prospective cohort:  
→ 36 Kidney TR: P/CsA, P/MPA,  
P/Everolimus  
→ 13 HV

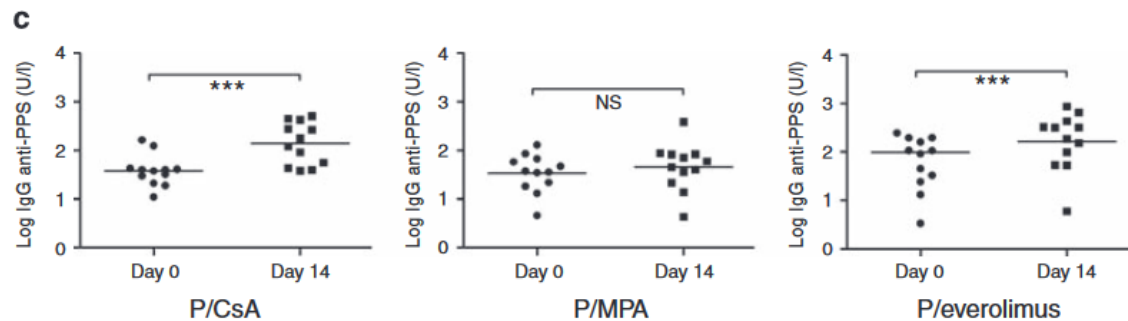
Tcell dep NeoAg:  
immunocyanin



Tcell dep recall Ag:  
tetanus toxoid



Tcell indep  
recall Ag:  
pneumococcal  
polysaccharide



*la réponse primaire (primo-vaccination) est plus impactée que la réponse secondaire (rappel) :*  
**→ vacciner tôt, avant la mise sous IS**

Maintenance immunosuppressive therapy with everolimus preserves humoral immune responses

Geertrude H. Struijk<sup>1</sup>, Robert C. Minnee<sup>1,2</sup>, Sven D. Koch<sup>1</sup>, Aeilko H. Zwinderman<sup>3</sup>,

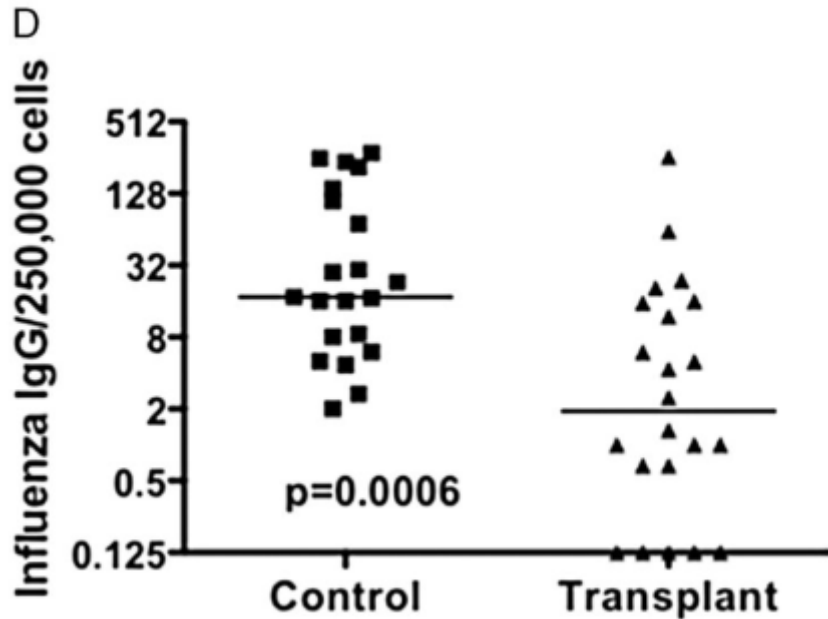


# Immunogénicité moindre

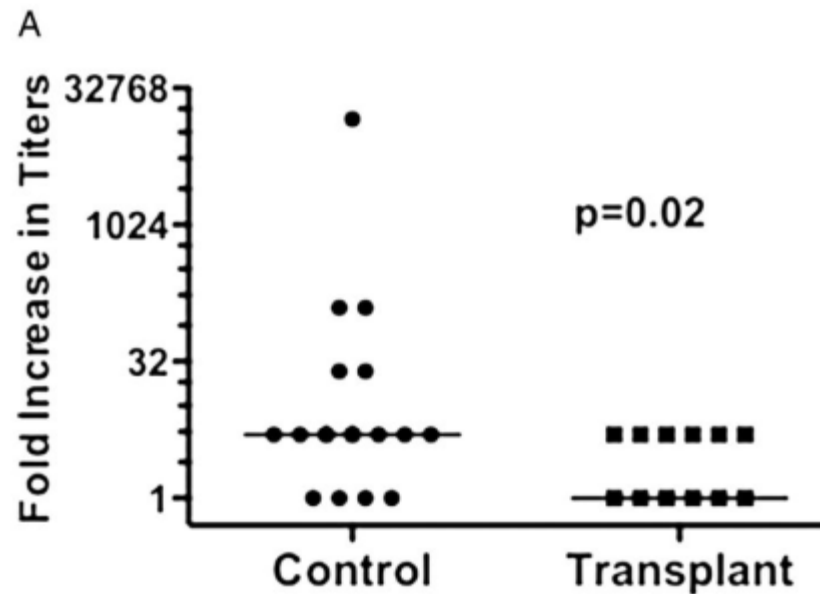
prospective cohort, 2010-2011  
23 Kidney TR (triple IS: P/tacro/MMF) vs 22 HV

↓ Réponse humorale

(1) lower increase in influenza-specific ASC



(3) lower increase in Ab titres



(4) lower increase in influenza-specific IFN- $\gamma$  secreting T-cells



(2) lower plasmablast response (not shown)

Impact of Immunosuppression on Recall Immune Responses to Influenza Vaccination in Stable Renal Transplant Recipients

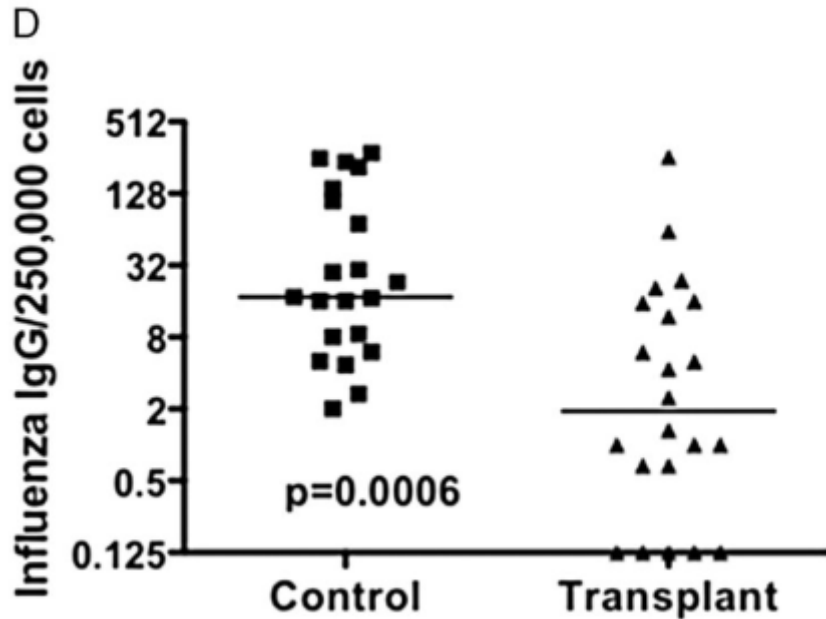


# Immunogénicité moindre

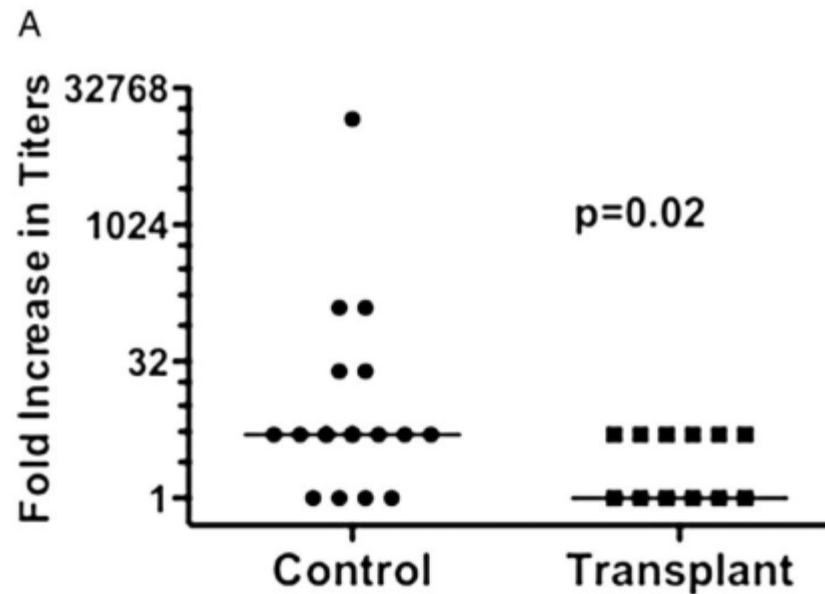
prospective cohort, 2010-2011  
23 Kidney TR (triple IS: P/tacro/MMF) vs 22 HV

↓ Réponse humorale

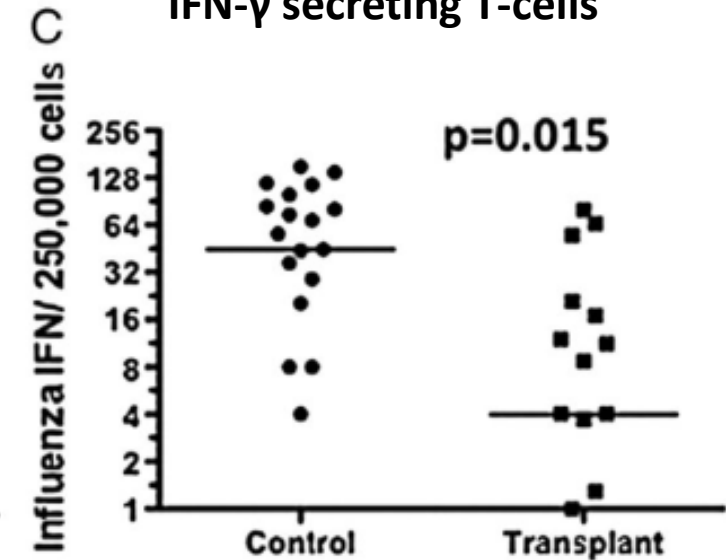
(1) lower increase in influenza-specific ASC



(3) lower increase in Ab titres



(4) lower increase in influenza-specific IFN- $\gamma$  secreting T-cells



(2) lower plasmablast response (not shown)

Impact of Immunosuppression on Recall Immune Responses to Influenza Vaccination in Stable Renal Transplant Recipients

↓ Réponse cellulaire



# Immunogénicité moindre

↓ Réponse humorale

© 2021 UpToDate, Inc. and/or its affiliates. All Rights Reserved.

## Effect of immunosuppressive agents on vaccine immunogenicity

	<b>Methotrexate</b>	<b>TNF-alpha inhibitors</b>	<b>Anti-CD20 antibodies (eg, rituximab)</b>	<b>CTLA-4 inhibitors (eg, abatacept)</b>	<b>Janus kinase inhibitors (eg, tofacitinib)</b>	<b>Anti-IL-6 antibodies (eg, tocilizumab)</b>
<b>Pneumococcal vaccine</b>	Decrease	Minimal effect	Substantial decrease	Decrease	Decrease	Minimal effect
<b>Seasonal influenza vaccine</b>	Probable decrease	Minimal effect	Substantial decrease	Decrease	Minimal effect	Minimal effect
<b>Hepatitis B virus vaccine</b>	Unknown	Decrease	Unknown	Unknown	Unknown	Unknown



# Immunogénicité moindre

**Table 3 Summary of data for vaccine efficacy and safety with immunomodulatory therapies**

Drug	Protein vaccines	Carbohydrate vaccines	DTH/cellular immunity	Neoantigen	Live virus
<b>Non-biologic immunomodulators</b>					
Corticosteroids	--/↓	--	ND	ND	Zoster OK with CCS <20 mg/day
Methotrexate	↓↓	↓	--	--	Zoster OK with MTX <0.4 mg/kg/week
Anti-malarials	--	--	ND	ND	Probably safe, possible ↓ response
Sulfasalazine	--/↓	ND	ND	ND	Probably safe, not formally studied
Leflunomide	--	ND	ND	ND	ND
Azathioprine	--	--/↓	ND	ND	Zoster OK <3 mg/kg/day
Mycophenolate	↓↓	↓↓	↓	↓	Avoid
Calcineurin Inhibitors	--/↓	ND	↓	ND	Avoid
<b>Biologicals and targeted immunomodulators</b>					
TNF inhibitors	--/↓	--/↓	--	ND	Avoid
Abatacept (CTLA4-Ig)	↓	↓	ND	↓	Avoid
Rituximab (anti-CD20)	--/↓	↓↓	↓	↓↓	Avoid
Tocilizumab (anti-IL6)	--	--	ND	ND	Avoid
Ustekinumab (anti-IL-12/23)	--	--	ND	ND	Avoid
IL-1 inhibitors (anakinra, Riloncept, canakinumab)	ND	ND	ND	ND	Avoid
Belimumab (anti-BLyS)	ND	ND	ND	ND	Avoid
Tofacitinib (Jak1/3)	--/↓	↓	ND	ND	Avoid

↓ decreased, ↓↓ markedly decreased, -- no effect. BLyS, B lymphocyte stimulator; CCS, corticosteroids; DTH, delayed type hypersensitivity; MTX, methotrexate; ND, not determined; TNF, tumor necrosis factor.

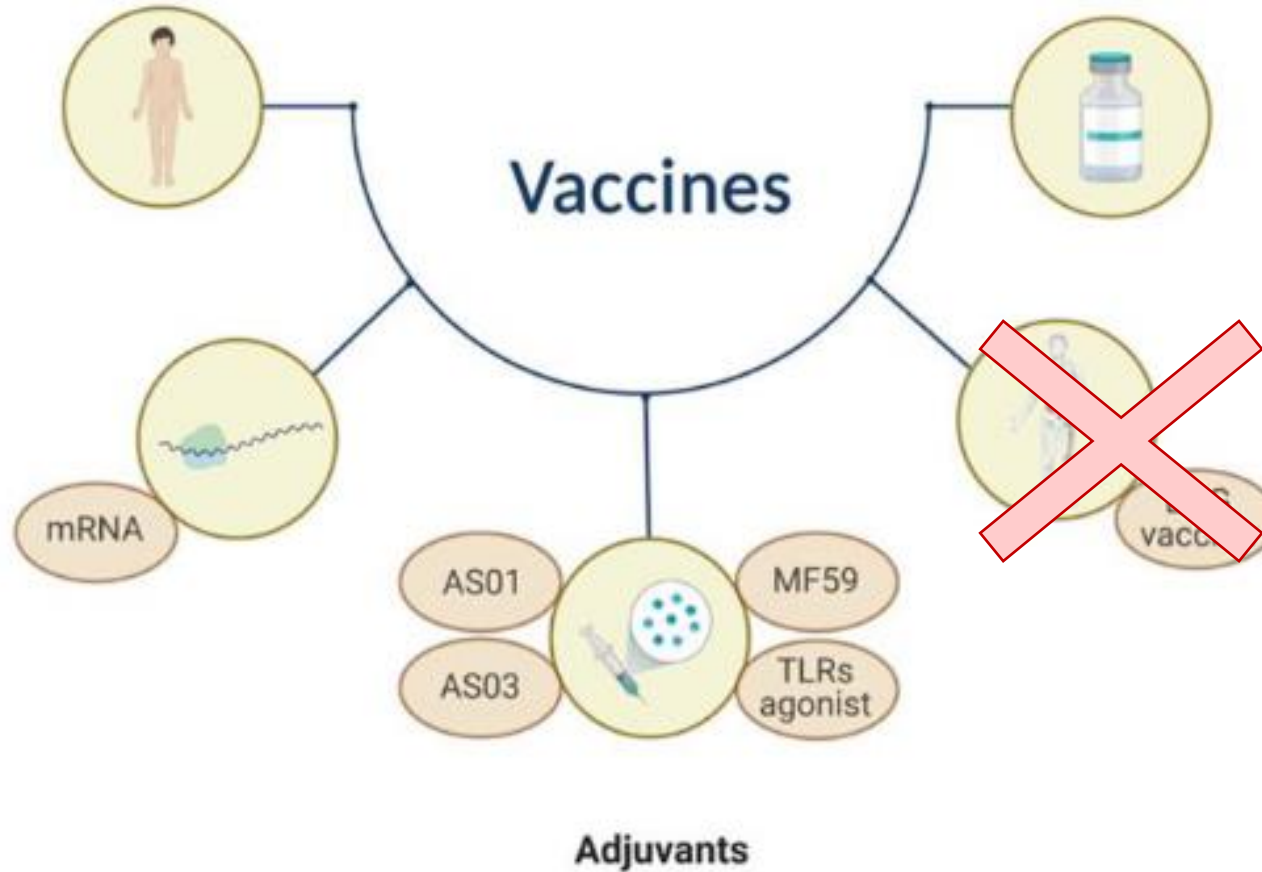
**variable selon**

- *cible vaccinale / nature Ag*
- *primo-vaccination vs rappel*

# ...Stratégies pour améliorer l'immunogénicité

intradermal

Different route of administration



Higher dose et/ou schémas à plusieurs doses

Trained immunity

Hép B, grippe, COVID-19

- vacciner tôt, avant la mise sous IS
- interrompre l'IS (si possible)

## Les enjeux

**Maladies à prévention  
vaccinale plus fréquentes,  
plus graves**

**Couvertures vaccinales  
insuffisantes**

**Réponse vaccinale  
diminuée**

**Tolérance ?**

VVA

(vaccins inactivés)



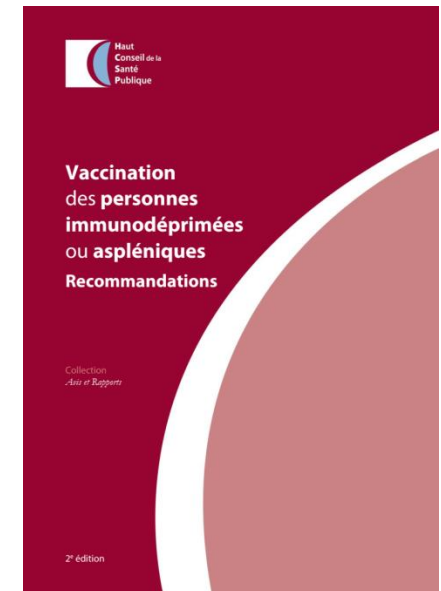
# Tolérance ?



## Contre-indication des vaccins vivants atténués

### Contre-indication VVA : (délai *avant* 1 mois)

- corticothérapie « immunosuppressive » (délai 3 mois *après*) :
  - > 10 (20 ?) mg/j équivalent-prednisone **ET** > 2 semaines
  - bolus de corticoïdes
- immunosuppresseurs (délai 3 mois *après*)
- biothérapies (délai 3 mois – 6 (12 ?) mois *après* pour rituximab)
- greffe de CSH (auto/allo) < 24 mois / GVH chronique
- chimiothérapie (délai 6 mois *après*)
- certains déficits immunitaires primitifs



### VVA possible :

- VIH CD4 > 200/ $\mu$ L (et  $\geq$ 15%)
- asplénie





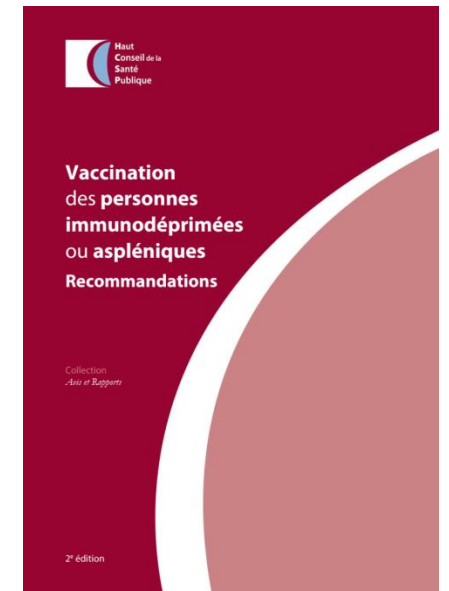
# Tolérance ?



## Contre-indication des vaccins vivants atténués

### Contre-indication VVA : (délai *avant* 1 mois)

- corticothérapie « immunosuppressive » (délai 3 mois *après*) :
  - > 10 (20 ?) mg/j équivalent-prednisone **ET** > 2 semaines
  - bolus de corticoïdes
- immunosuppresseurs (délai 3 mois *après*)
- biothérapies (délai 3 mois – 6 (12 ?) mois *après* pour rituximab)
- greffe de CSH (auto/allo) < 24 mois / GVH chronique
- chimiothérapie (délai 3 mois *après*)
- certains déficits immunitaires



### **Restrictions et délai à l'emploi de vaccins vivants selon le type de thérapie**

<https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2018/revue-medicale-suisse-605/voyageur-immunosupprime-recommandations-vaccinales>

# Tolérance ?



## Risque de maladie vaccinale

### BCG

### Fièvre jaune

### VZV

### Rubéole

### Rougeole

### Rotavirus

Bacillus Calmette-Guérin (BCG) complications associated with primary immunodeficiency diseases

The risk of disseminated Bacille Calmette-Guerin (BCG) disease in HIV-infected children

History of thymoma and yellow fever vaccination

Viscerotropic disease following yellow fever vaccination in Peru

Adverse event reports following yellow fever vaccination, 2007–13



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

Varicella vaccination in a child with acute lymphoblastic leukaemia

Live zoster vaccination in an immunocompromised patient leading to death secondary to disseminated varicella zoster virus infection<sup>☆</sup>

Persistent rubella infection after erroneous vaccination in an immunocompromised patient with acute lymphoblastic leukemia in remission



Vaccine-Acquired Rotavirus in Infants with Severe Combined Immunodeficiency

Safety of Live-Attenuated Measles, Mumps, and Rubella Vaccine Administered Within 2 Years of Hematopoietic Cell Transplant

Vaccine-Associated Measles in a Hematopoietic Cell Transplant Recipient: Case Report and Comprehensive Review of the Literature

# Tolérance ?

## Contre-exemples...

- vaccination fièvre jaune :
  - ✓ patients sous IS/biothérapies
  - ✓ patients greffés d'organe solide
- vaccination varicelle, ROR d'enfants greffés d'organe solide
- vaccination ROR chez le greffé de CSH avant 24 mois « sous conditions »



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

Results: 7305 articles were identified and 64 articles were included: 40 on IMID, 16 on SOT and 8 on BMT patients. In most studies, the administration of live vaccines was safe.

*possible en cas de « faible »  
immunosuppression  
(« low-dose IS »)*

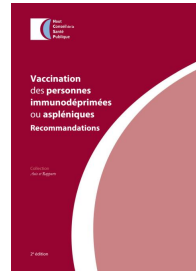


*Primum non nocere...*

# Tolérance ?



## Contre-indication des vaccins vivants atténués



Voyageur immunosupprimé : recommandations vaccinales

Vaccination recommendations for adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases



Altered Immunocompetence

General Best Practice Guidelines for Immunization: Best Practices Guidance of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)

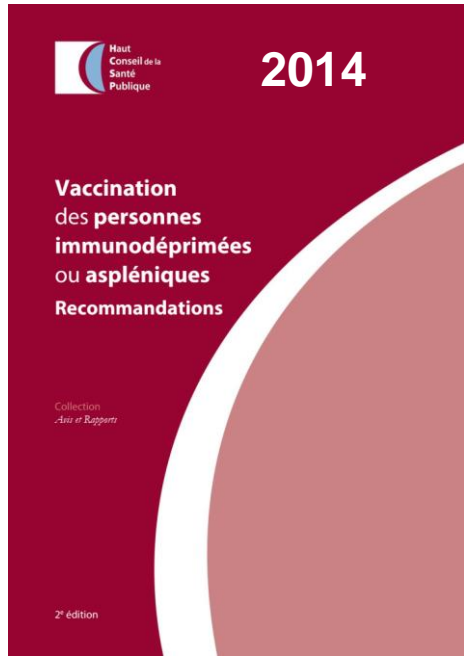
<b>corticothérapie</b>	> 10 mg/j > 2 sem – délai 3 mois	> 20 mg/j > 2 sem – délai 1 mois	> 20 mg/j > 2 sem – délai 1 mois
<b>méthotrexate &lt; 20 mg/semaine</b>	contre-indiqué	<b>autorisé (monothérapie IS +++)</b>	<b>autorisé</b>
<b>azathioprine &lt; 3 mg/kg/j</b>	contre-indiqué	contre-indiqué sauf VZV	contre-indiqué sauf zona
<b>anti-rejets</b>	délai 3 mois	délai 3 mois	délai 2 mois
<b>biothérapies</b>	« délai 3-6 mois »	délai variable	délai 3-6 mois
<b>chimiothérapie</b>	délai 6 mois	<b>délai 3 mois</b>	<b>délai 3 mois</b>
<b>autogreffe de CSH</b>	délai 24 mois	<b>délai 12 mois</b>	délai 24 mois

*Vaccination des personnes immunodéprimées et aspléniques, Recommandations HCSP 2014 – Bühler Vaccination recommendations for adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases Swiss Med Weekly 2015 & Eperon Voyageur immunosupprimé : recommandations vaccinales Rev Med Suisse 2018*

– Best Practices Guidance of the ACIP CDC



# Les recommandations



## Beaucoup d'avis d'expert...

Situations cliniques singulières  
Peu (pas) d'études contrôlées  
Peu (pas) de données d'efficacité



Vaccination of solid organ transplant candidates and recipients: Guidelines from the American society of transplantation infectious diseases community of practice 2019

2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases



Vaccination of patients with haematological malignancies who did not have transplantations: guidelines from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7)



Vaccination of haemopoietic stem cell transplant recipients: guidelines of the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7)

## Altered Immunocompetence



General Best Practice Guidelines for Immunization: Best Practices Guidance of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)

2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host

Immunsation des sujets immunodéprimés : Guide canadien d'immunsation



Gouvernement du Canada / Government of Canada



 Voyageur immunosupprimé : recommandations vaccinales



5

Chapter 5  
Travelers with Additional Considerations



1<sup>ère</sup> vignette :

Mme P, **68 ans.**

*Polyarthrite rhumatoïde  
sous méthotrexate 10  
mg/semaine depuis 2  
ans, bien contrôlée.*

*Souhaite faire un point  
sur son statut vaccinal.*

*A reçu les vaccins de  
l'enfance, dernier  
vaccin=dTP à 50 ans.*

Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) correcte(s) ?

1. Il est recommandé de proposer un rappel dTP+/-Coq
2. Il est recommandé de proposer la vaccination antigrippale
3. Il est recommandé de proposer une injection de vaccin antipneumococcique polysaccharidique non-conjugué
4. Il est recommandé de proposer le vaccin anti-zostérien (vivant)
5. Interrompre le méthotrexate transitoirement pourrait permettre d'augmenter l'immunogénicité des vaccins

1<sup>ère</sup> vignette :

Mme P, 68 ans.

Polyarthrite rhumatoïde  
sous méthotrexate 10  
mg/semaine depuis 2  
ans, bien contrôlée.

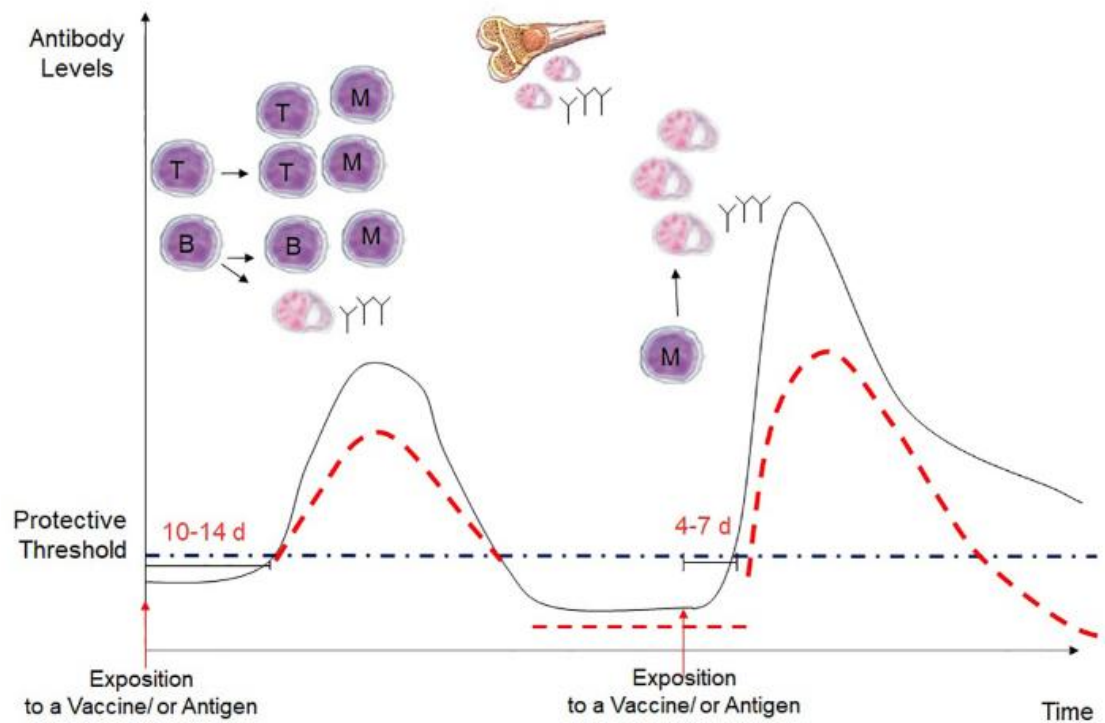
Souhaite faire un point  
sur son statut vaccinal.

A reçu les vaccins de  
l'enfance, dernier  
vaccin=dTP à 50 ans.

Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) correcte(s) ?

1. Il est recommandé de proposer un rappel dTP+/-Coq

**rappel dTP+/-Coq tous les 10 ans**



1<sup>ère</sup> vignette :

Mme P, 68 ans.

Polyarthrite rhumatoïde  
sous **méthotrexate 10  
mg/semaine** depuis 2  
ans, bien contrôlée.

Souhaite faire un point  
sur son statut vaccinal.

A reçu les vaccins de  
l'enfance, dernier  
vaccin=dTP à 50 ans.

Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) correcte(s) ?

1. Il est recommandé de proposer un rappel dTP+/-Coq
2. Il est recommandé de proposer la vaccination antigrippale

*vaccin antigrippal inactivé (IIV) 1x/an, pour la patiente  
et son entourage proche (âge > 6 mois)*



1<sup>ère</sup> vignette :

Mme P, 68 ans.

Polyarthrite rhumatoïde  
sous **méthotrexate 10  
mg/semaine** depuis 2  
ans, bien contrôlée.

Souhaite faire un point  
sur son statut vaccinal.

A reçu les vaccins de  
l'enfance, dernier  
vaccin=dTP à 50 ans.

Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) correcte(s) ?

1. Il est recommandé de proposer un rappel dTP+/-Coq
2. Il est recommandé de proposer la vaccination antigrippale
3. Il est recommandé de proposer une injection de vaccin antipneumococcique polysaccharidique non-conjugué

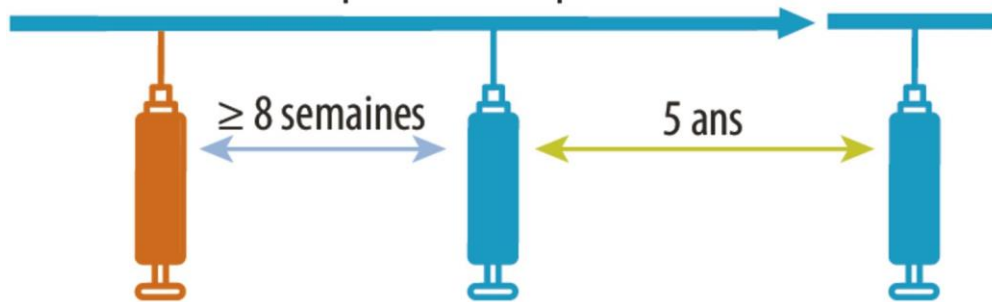
*vaccination anti-pneumococcique :*  
**VPC-13** puis,  $\geq 8$  semaines plus tard, **VPP-23**  
et 1 rappel VPP-23 à  $\geq 5$  ans

# Vaccination anti-pneumococcique chez l'immunodéprimé (hors HSCT)

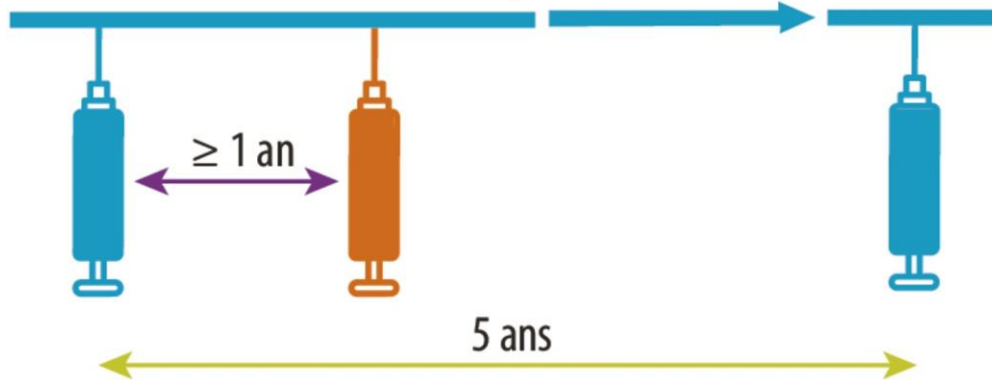


stratégie « prime-boost »

## Schéma vaccinal antipneumococcique



## Patient antérieurement vacciné par VPP23



■ VPC13    ■ VPP23

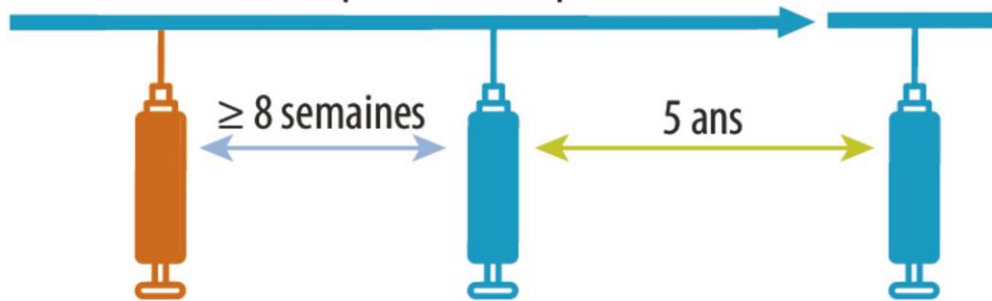
Bergeron-Lafaurie & Blanchard, La lettre du Pneumologue 2019

# Vaccination anti-pneumococcique chez l'immunodéprimé (hors HSCT)

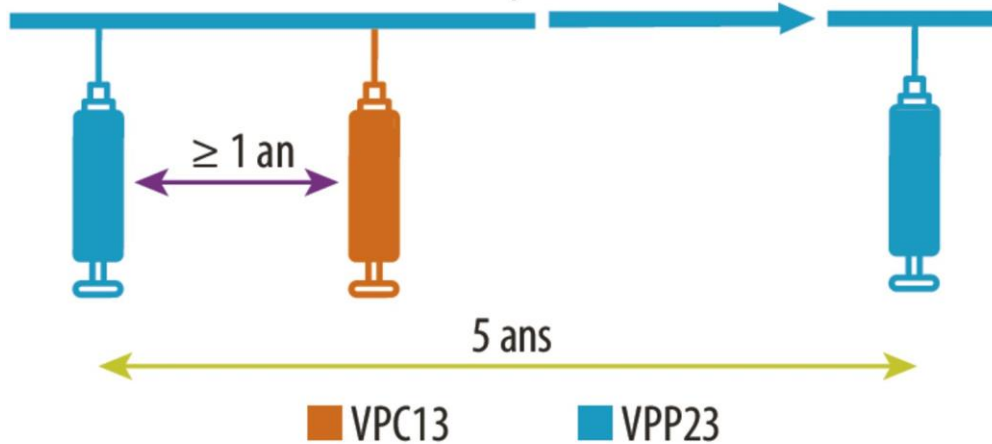


stratégie « prime-boost »

Schéma vaccinal antipneumococcique



Patient antérieurement vacciné par VPP23



Bergeron-Lafaurie & Blanchard, La lettre du Pneumologue 2019

6A,  
1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F,

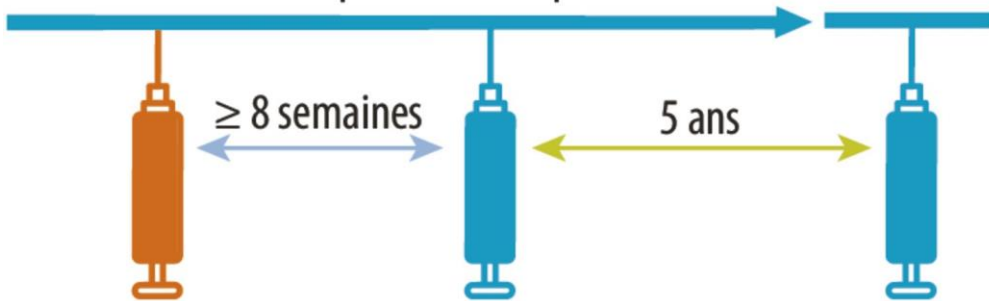
■ VPC13

- Conjugaison protéine : réponse thymo-dépendante
- A partir de l'âge de 2 mois
- **Diminue le portage nasopharyngé**
- **Meilleure immunogénicité** : Excellente réponse anticorps (concentration, durée, affinité)
- **Mémoire** immunitaire

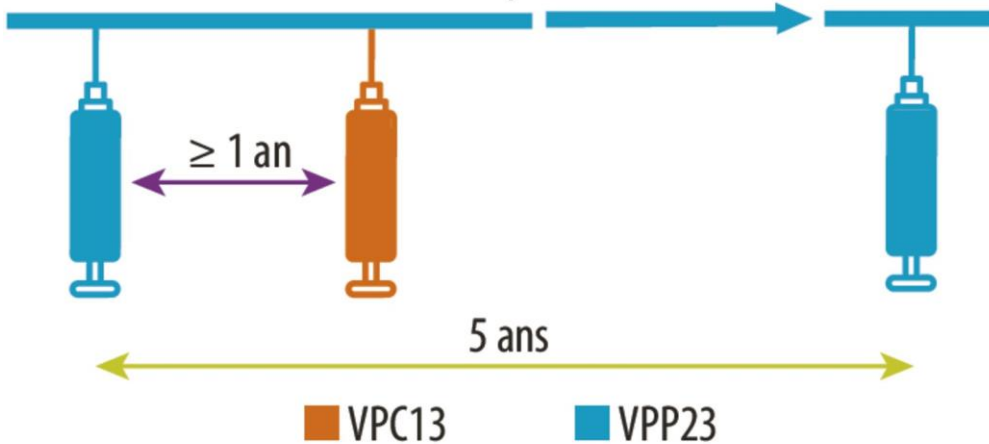
# Vaccination anti-pneumococcique chez l'immunodéprimé (hors HSCT)



## Schéma vaccinal antipneumococcique



## Patient antérieurement vacciné par VPP23



Bergeron-Lafaurie & Blanchard, La lettre du Pneumologue 2019

6A,

1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F,

2, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 19A, 20, 22F, 33F

■ VPC13

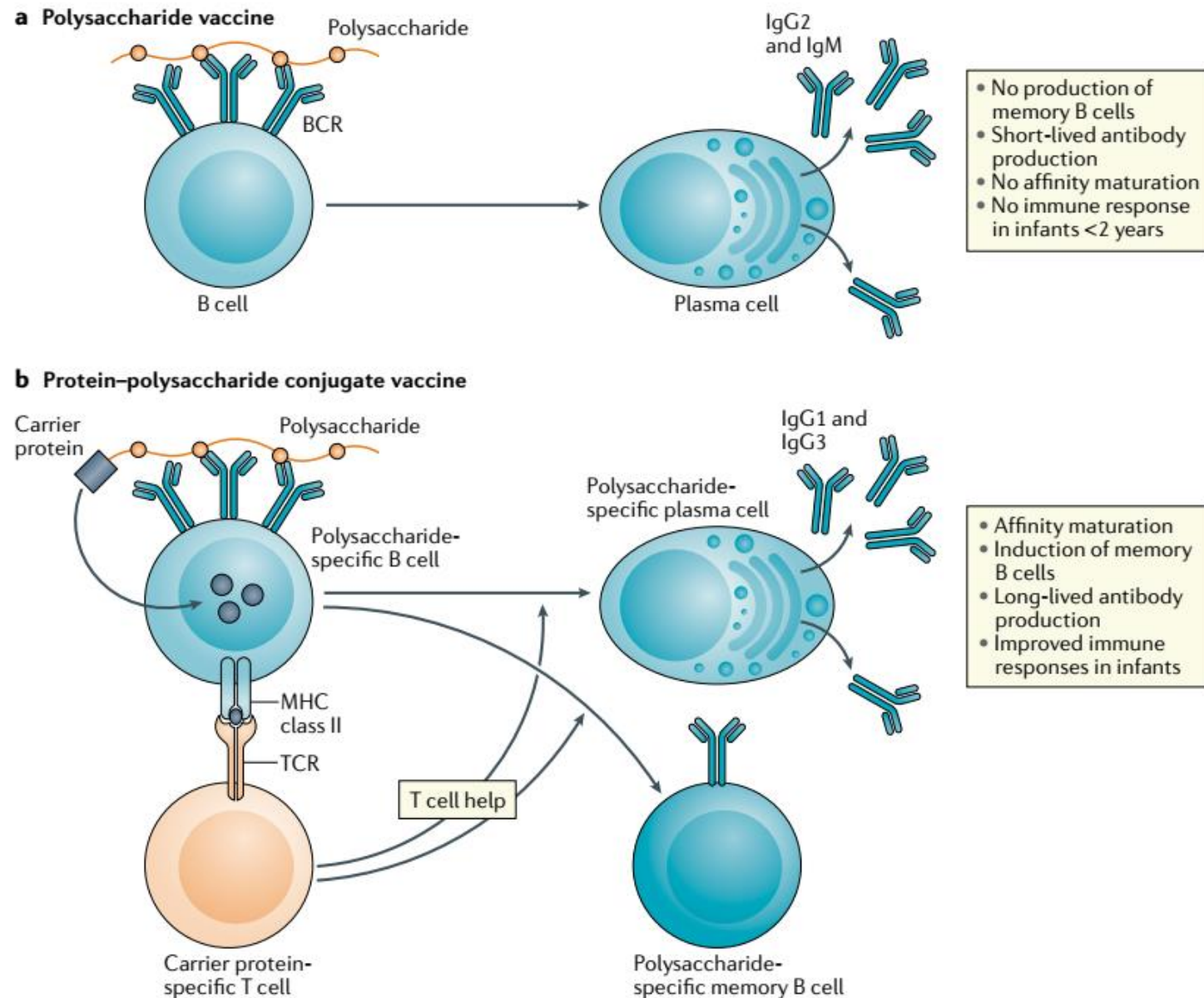
■ VPP23

- Conjugaison protéine : réponse thymo-dépendante
- A partir de l'âge de 2 mois
- **Diminue le portage nasopharyngé**
- **Meilleure immunogénicité** : Excellente réponse anticorps (concentration, durée, affinité)
- **Mémoire** immunitaire

- Réponse thymo-indépendante
- Réponse variable : sujets âgés, immunodéprimés, enfant < 2 ans\*\*
- Pas d'effet sur portage pharyngé
- Immunogénicité variable en fonction du sérotype
- Protection transitoire
- Revaccination ? **Hyporéactivité**

*peu de données d'immunogénicité/d'efficacité vaccinale de cette stratégie chez l'immunodéprimé*

# Vaccination anti-pneumococcique chez l'immunodéprimé (hors HSCT)



# Vaccination anti-pneumococcique chez l'immunodéprimé (hors HSCT)

Prime-boost vaccination strategy enhances immunogenicity compared to single pneumococcal conjugate vaccination in patients receiving conventional DMARDs, to some extent in abatacept but not in rituximab-treated patients

**Immunogénicité stratégique prime-boost chez le patient atteint de MAI**

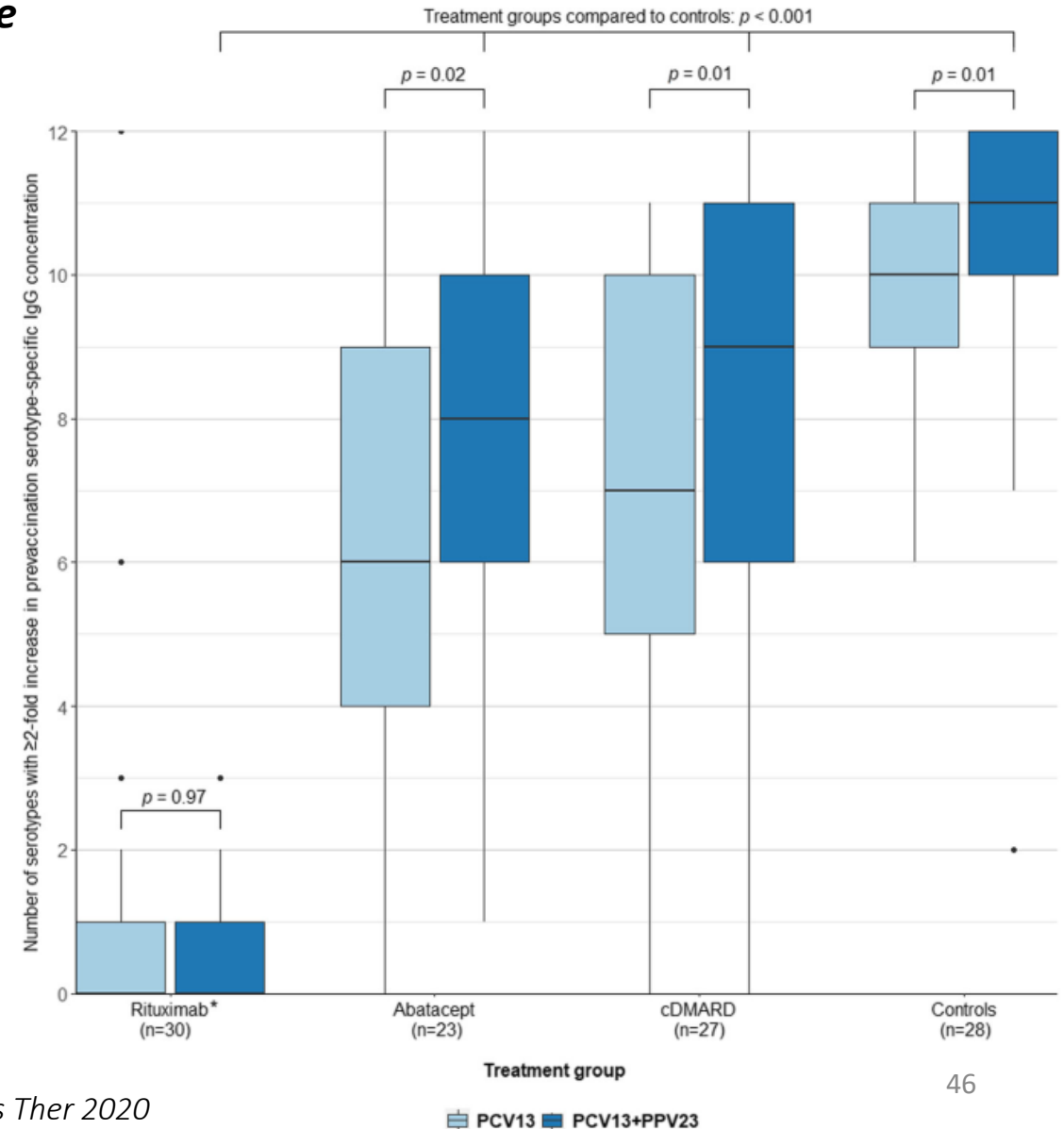
cohorte prospective, rhumatismes inflammatoires  
vaccination VPC-13 puis VPP-23

RTX n=30, abatacept n=23, monothérapie DMARD (n=27, MTX/AZA/MMF), contrôles n=28

Ac pré-/post (4-8sem)-vaccination, 12 sérotypes (1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9 V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F); OPA 6B & 23F

→ mauvaise réponse humorale sous RTX

→ intérêt (à court terme : S4-S8) de la stratégie prime-boost sous DMARD





# Vaccination anti-pneumococcique chez l'immunodéprimé (hors HSCT)

**Immunogénicité stratégie prime-boost chez le patient atteint de MAI**

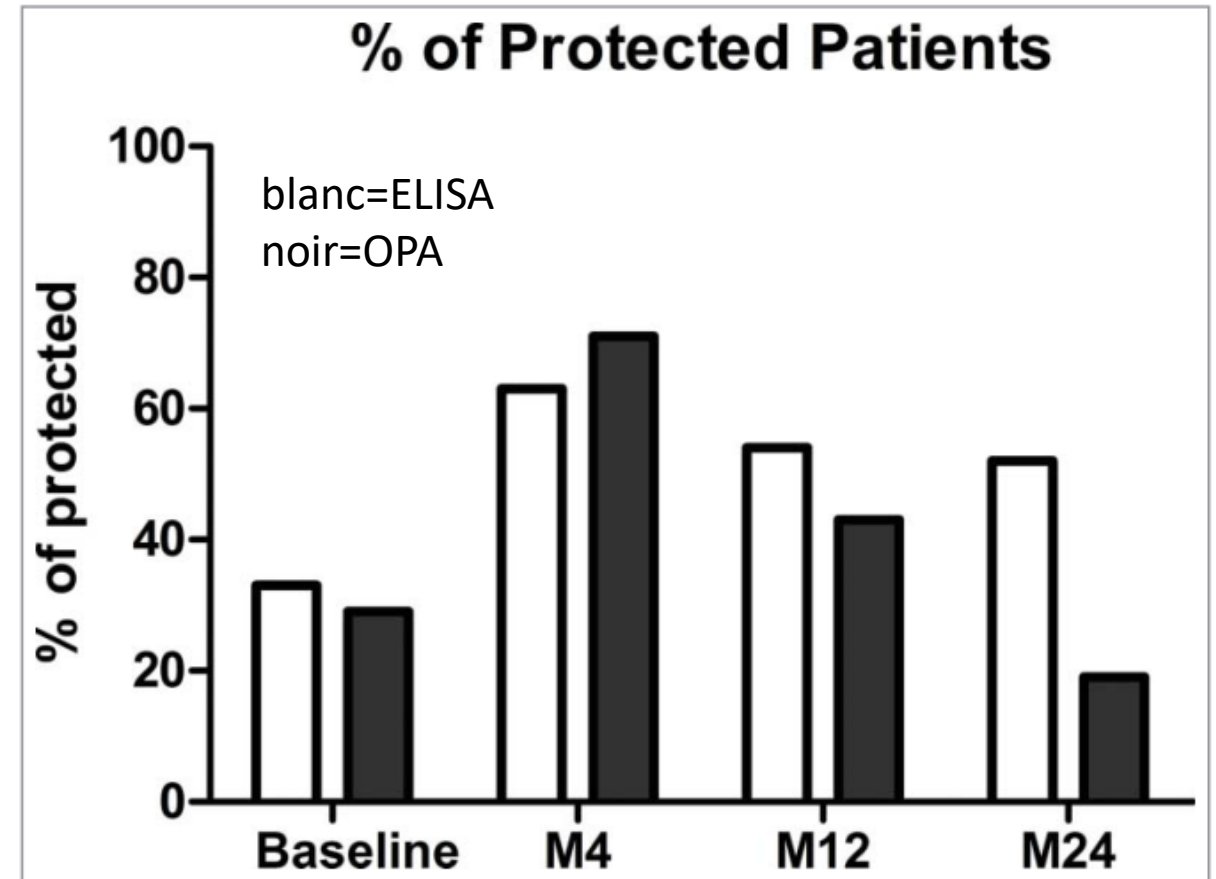
cohorte prospective  
PR, n=24, MTX/anti-TNF, antérieurement vaccinés par VPP-23 (au moins 3 ans auparavant)

mesure des [Ac] par ELISA et OPA  
protection=IgG anti-PS  $\geq 1.3\mu\text{g/ml}$  (ELISA) / Ig anti-PS  $\geq$  LLOQ (OPA) pour plus de 70% des sérotypes

**\*taux de protection diminue avec le temps**

**\*hyporéponse à long terme** induite par VPP-23 par rapport à la bonne réponse induite par le VPC-13 ?

Immunogenicity and persistence of a prime-boost re-vaccination strategy for pneumococcal vaccines in patients with rheumatoid arthritis



1<sup>ère</sup> vignette :

Mme P, 68 ans.

Polyarthrite rhumatoïde  
sous **méthotrexate 10  
mg/semaine** depuis 2  
ans, bien contrôlée.

Souhaite faire un point  
sur son statut vaccinal.

A reçu les vaccins de  
l'enfance, dernier  
vaccin=dTP à 50 ans.

Risque accru  
de zona

Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) correcte(s) ?

1. Il est recommandé de proposer un rappel dTP+/-Coq
2. Il est recommandé de proposer la vaccination antigrippale
3. Il est recommandé de proposer une injection de vaccin antipneumococcique polysaccharidique non-conjugué
4. Il est recommandé de proposer le vaccin anti-zostérien (vivant)

ZOSTAVAX® = VVA = « contre-  
indiqué chez l'immunodéprimé »



1<sup>ère</sup> vignette :

Mme P, 68 ans.

Polyarthrite rhumatoïde  
sous **méthotrexate 10  
mg/semaine** depuis 2  
ans, bien contrôlée.

Souhaite faire un point  
sur son statut vaccinal.

A reçu les vaccins de  
l'enfance, dernier  
vaccin=dTP à 50 ans.

Risque accru  
de zona

Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) correcte(s) ?

1. Il est recommandé de proposer un rappel dTP+/-Coq
2. Il est recommandé de proposer la vaccination antigrippale
3. Il est recommandé de proposer une injection de vaccin antipneumococcique polysaccharidique non-conjugué
4. Il est recommandé de proposer le vaccin anti-zostérien (vivant)

ZOSTAVAX® = VVA = « contre-  
indiqué chez l'immunodéprimé »

“Live HZ vaccine may be considered in  
high-risk auto-immune rheumatic disease  
patients”\*

# Vaccination anti-zostérienne (VVA) chez le patient atteint de RIC

2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases



“live-attenuated HZ vaccine may be considered in **patients at high-risk**”

## Altered Immunocompetence



General Best Practice Guidelines for Immunization: Best Practices Guidance of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)

“(live) zoster vaccine may be administered to certain **persons  $\geq 50y$**  with altered immunocompetence, such as persons receiving **low dosages of immunosuppressive medications...**”

Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices for Use of Herpes Zoster Vaccines

*Weekly* / January 26, 2018 / 67(3):103-108



Vaccination recommendations for adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases



“(live) HZ vaccine possible under MTX ( $\leq 20$  mg/week): vaccination possible in patients taking a **single immunosuppressant**, not for combination therapy”

# Vaccination anti-zostérienne (VVA) chez le patient atteint de MAI

## Association Between Vaccination for Herpes Zoster and Risk of Herpes Zoster Infection Among Older Patients With Selected Immune-Mediated Diseases

cohorte rétrospective, 2006-2009

\*n=463 541

bénéficiaires Medicare ≥60 ans, RIC/MICI/pso

**\*18 683 (4%) ont reçu le vaccin vivant anti-zona**

**\*Sécurité : n=11 zona dans les 42 jours après la vaccination soit une incidence de 7.8 cas/1000 PA (95% CI, 3.7-16.5)**

**Table 3.** Herpes Zoster Incidence Rate for Unvaccinated and After Vaccination<sup>a</sup>

	>42 Days Since Vaccination		Unvaccinated	
	HZ Cases, No.	HZ IR	HZ Cases, No.	HZ IR
Overall	138	6.7 (5.7-7.9)	9960	11.6 (11.4-11.9)
Medications, mutually exclusive groups <sup>b</sup>				
Biologics, regardless of concomitant DMARDs or oral glucocorticoids	14	8.5 (5.1-14.4)	1592	16.0 (15.2-16.8)
Anti-TNF therapies	12	8.5 (4.8-15.0)	1368	15.9 (15.1-16.8)
DMARDs, without biologics but regardless of oral glucocorticoids	25	7.0 (4.7-10.3)	2363	13.6 (13.1-14.2)
Oral glucocorticoids alone	21	10.3 (6.7-15.8)	2080	17.2 (16.5-17.9)

→ Efficacité pendant environ 5 ans



## SHINGRIX

VACCIN CONTRE LE ZONA (NON VIVANT, RECOMBINANT, AVEC AS01<sub>b</sub> COMME ADJUVANT)

**\*vaccin inactivé, sous-unitaire = glycoprotéine E recombinante + adjuvant**

2 essais randomisés contrôlés contre placebo chez PA ≥50 / 70 ans

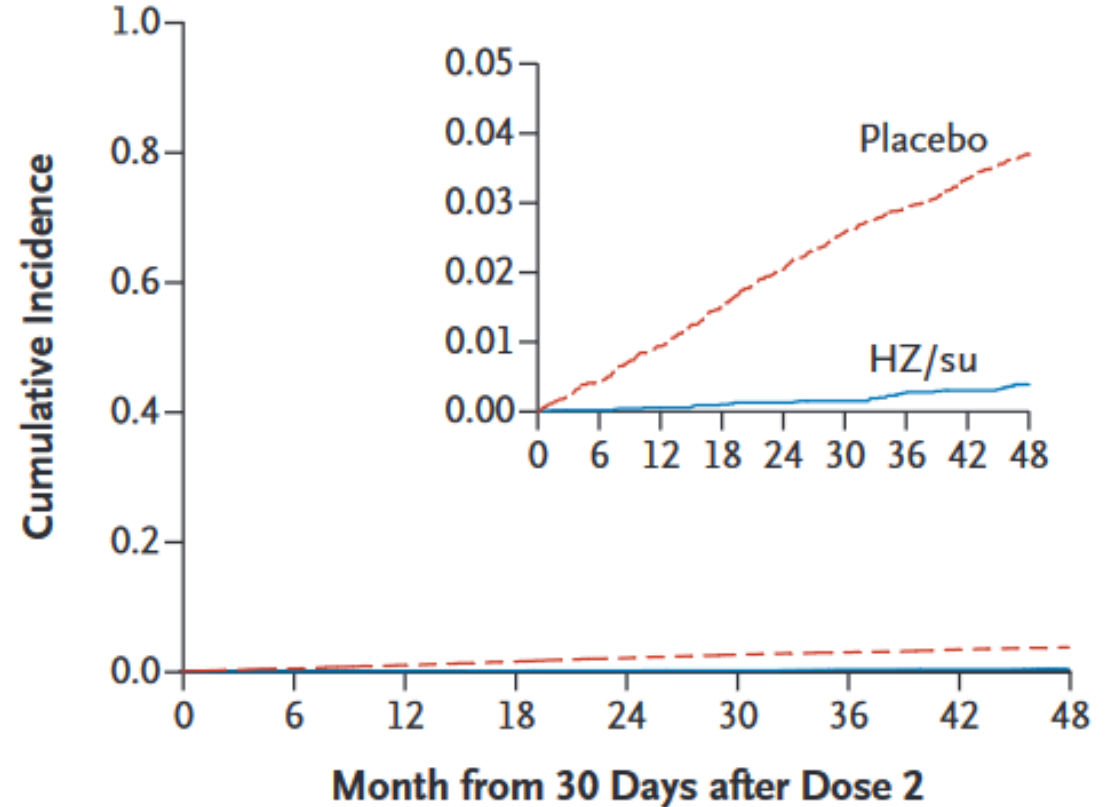
Efficacité vaccinale (survenue de zona)

-ZOE-50 : **97.2%** (95% CI, 93.7 to 99.0; P<0.001)

-ZOE-70 : **89.8%** (95% CI, 84.2 to 93.7; P<0.001)

à titre de comparaison, EV du ZOSTAVAX® :  
51,3% (≥60 ans) / 37,6% (70-79 ans)

**D Total Vaccinated Cohort in ZOE-50 and ZOE-70**



**No. at Risk**

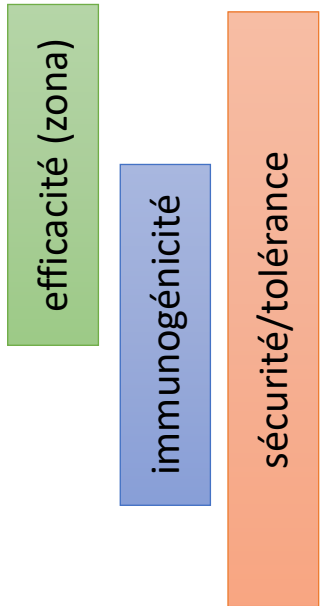
HZ/su	8758	8436	8355	8177	8066	7865	7732	7499	5376
Placebo	8773	8463	8310	8077	7910	7693	7521	7276	5188



## SHINGRIX

VACCIN CONTRE LE ZONA (NON VIVANT, RECOMBINANT, AVEC AS01<sub>b</sub> COMME ADJUVANT)

### Résultats encourageants chez des patients immunodéprimés



Condition	n	Résultat
maladie auto-immune (pso, SPA, PR) – analyse post-hoc ZOE-50/-70	1943	EV 90,5%
autogreffe de CSH	1846	EV 68,2%
hémopathie maligne/chimio	562	EV 87,2% (post-hoc)
transplantation rénale	264	vaccin immunogène
cancer solide/chimio	232	vaccin immunogène
allogreffe de CSH	150	vaccin bien toléré



**Use of Recombinant Zoster Vaccine in Immunocompromised Adults Aged ≥19 Years: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2022**

1<sup>ère</sup> vignette :

Mme P, 68 ans.

Polyarthrite rhumatoïde  
sous méthotrexate 10  
mg/semaine depuis 2  
ans, bien contrôlée.

Souhaite faire un point  
sur son statut vaccinal.

A reçu les vaccins de  
l'enfance, dernier  
vaccin=dTP à 50 ans.

Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) correcte(s) ?

1. Il est recommandé de proposer un rappel dTP+/-Coq
2. Il est recommandé de proposer la vaccination antigrippale
3. Il est recommandé de proposer une injection de vaccin antipneumococcique polysaccharidique non-conjugué
4. Il est recommandé de proposer le vaccin anti-zostérien (vivant)
5. Interrompre le méthotrexate transitoirement pourrait permettre d'augmenter l'immunogénicité de la vaccination



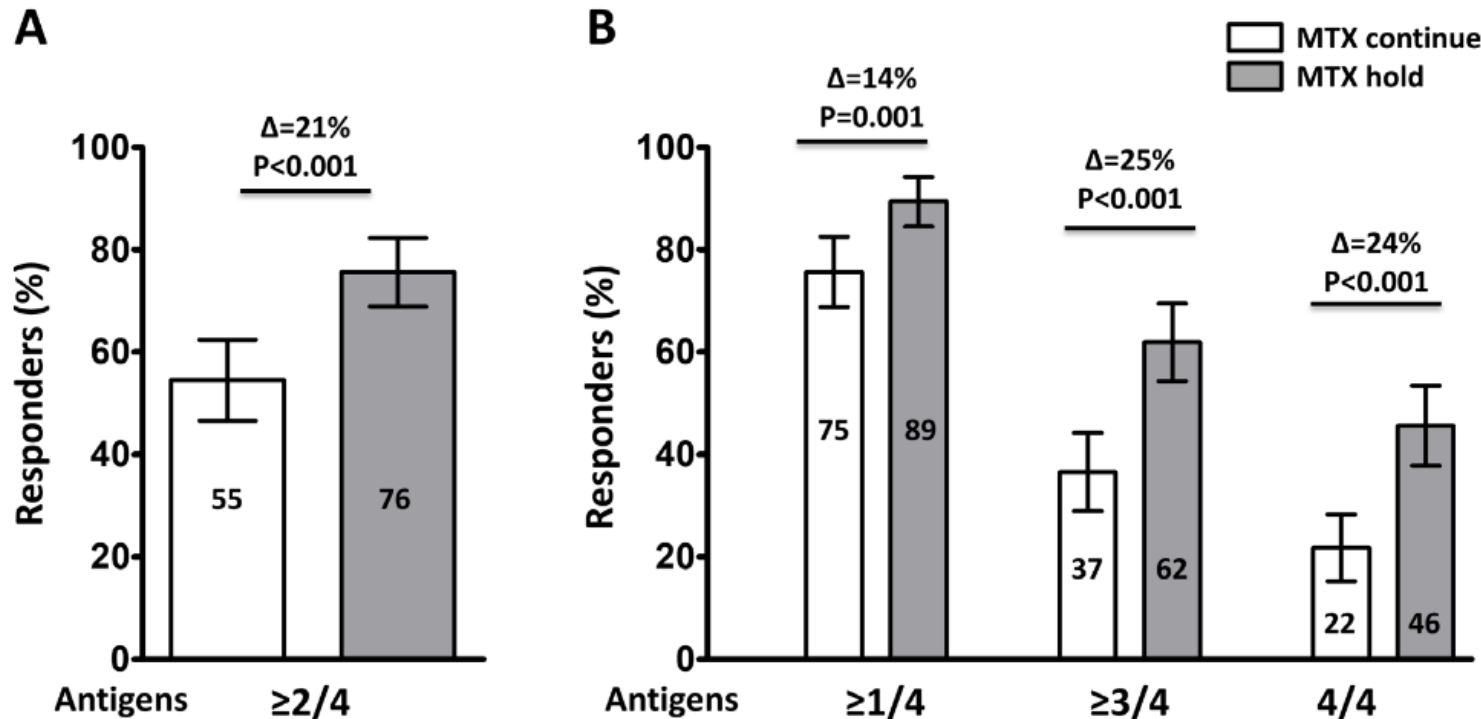
**Immunogénicité du vaccin antigrippal (VAG)  
inactivé chez des patients traités par MTX**

**\*réponse humorale diminuée chez des patients  
traités par MTX**

**\*l'interruption du MTX pendant 2 semaines après la VAG  
pourrait augmenter la réponse vaccinale**

**Effect of Methotrexate, Anti-Tumor Necrosis  
Factor  $\alpha$ , and Rituximab on the Immune Response  
to Influenza and Pneumococcal Vaccines in  
Patients With Rheumatoid Arthritis:  
A Systematic Review and Meta-Analysis**

**Impact of temporary methotrexate discontinuation  
for 2 weeks on immunogenicity of seasonal influenza  
vaccination in patients with rheumatoid arthritis: a  
randomised clinical trial**



**essai randomisé**  
n=320 PR traités par MTX (+/- autre)  
VAG 2016-2017  
« réponse vaccinale » = augmentation  
d'un facteur  $\geq 4$  du titre d'Ac/HAI pour  
 $\geq 2$  souches

Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) correcte(s) ?

1. Il a dû recevoir 1 dose de VPC-13 puis 1 dose de VPP-23
2. Il a dû recevoir 4 doses de dTPCoq
3. Il est recommandé de lui proposer 2 doses de ROR
4. Il est recommandé de lui proposer la vaccination contre la varicelle s'il est séronégatif
5. Il est recommandé de vacciner ses enfants contre la varicelle

*2<sup>ème</sup> vignette :*

*M R, 34 ans.*

*Allogreffe de CSH pour  
LAM. Deux enfants  
âgés de 4 et 1,5 ans, sans  
ATCD de varicelle.*

*Il est à 26 mois de  
l'allogreffe, en RC, sans  
GVH, ne prend aucun  
traitement.*

*Vous vérifiez son statut  
vaccinal.*



Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) correcte(s) ?

1. Il a dû recevoir 1 dose de VPC-13 puis 1 dose de VPP-23
2. Il a dû recevoir 4 doses de dTPCoq

*Après greffe de CSH, on recommence tout !  
schéma vaccinal « nourrisson renforcé »*

*utilisation des vaccins combinés pédiatriques DTTPCoq-HepB-Hib*



*2<sup>ème</sup> vignette :*

*M R, 34 ans.*

*Allogreffe de CSH pour  
LAM. Deux enfants  
âgés de 4 et 1,5 ans, sans  
ATCD de varicelle.*

*Il est à 26 mois de  
l'allogreffe, en RC, sans  
GVH, ne prend aucun  
traitement.*

*Vous vérifiez son statut  
vaccinal.*

# Les recommandations : HSCT



M+3 M+4 M+5 M+6 M+7 M+8 M+12 M+13 M+18 ≥M+24



**Pneumocoque 13-valent conjugué**

n°1 n°2 n°3

**Pneumocoque 23-valent non conjugué**

**Penta**

**ou hexa-valent  
DTPCoq-Hib ± HBV**

n°1 n°2 n°3

**Méningo B**

**Méningo A/C/Y/W conjugué**

n°4 (GVHD)

n°4\*

n°4

n°1 n°2

n°1

n°2



n°1 n°2

n°1 n°2

**ROR**

**Varicelle (si séronégatif)**

**Grippe inactivé**

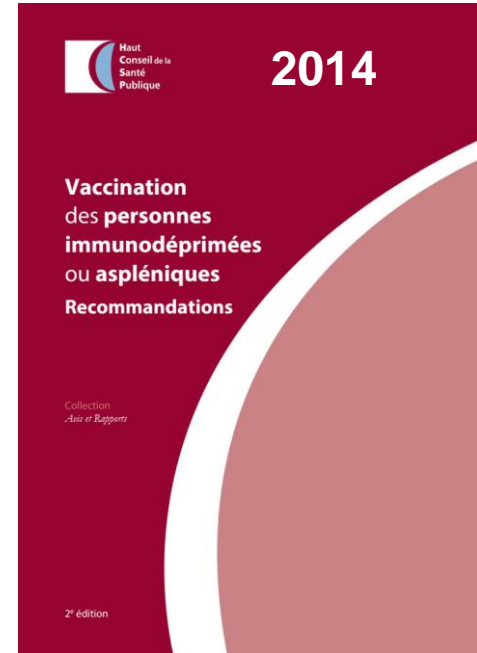
Annuelle, à partir de M6  
(M3 : 2 doses)

**COVID-19**

Primo-vaccination à 2-3 doses  
1-2 rappels

Auto = Allo (??)

**Vaccination of haemopoietic stem cell transplant recipients: guidelines of the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7)**



Si pas  
d'immunosuppresseur ≥3  
mois, pas de cGVH

Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) correcte(s) ?

1. Il a dû recevoir 1 dose de VPC-13 puis 1 dose de VPP-23
2. Il a dû recevoir 4 doses de dTPCoq
3. Il est recommandé de lui proposer 2 doses de ROR
4. Il est recommandé de lui proposer la vaccination contre la varicelle s'il est séronégatif

2<sup>ème</sup> vignette :

*M R, 34 ans.*

*Allogreffe de CSH pour  
LAM. Deux enfants  
âgés de 4 et 1,5 ans, sans  
ATCD de varicelle.*

*Il est à 26 mois de  
l'allogreffe, en RC, sans  
GVH, ne prend aucun  
traitement.*

*Vous vérifiez son statut  
vaccinal.*

# Les recommandations : HSCT



M+3 M+4 M+5 M+6 M+7 M+8 M+12 M+13 M+18 ≥M+24



**Pneumocoque 13-valent conjugué**

**Pneumocoque 23-valent non conjugué**

**Penta**

**ou hexa-valent  
DTPCoq-Hib ± HBV**

**Méningo B**

**Méningo A/C/Y/W conjugué**

**ROR**

**Varicelle (si séronégatif)**

**Grippe inactivé**

**COVID-19**

Auto = Allo (??)

n°1 n°2 n°3

n°1 n°2 n°3

n°4 (GVHD)

n°4\*

n°1 n°2

n°1

n°4

n°2



n°1 n°2

n°1 n°2

Annuelle, à partir de M6

(M3 : 2 doses)

Primo-vaccination à 2-3 doses

1-2 rappels

**Vaccination of haemopoietic stem cell transplant recipients: guidelines of the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7)**

Si pas d'immunosuppresseur ≥3 mois, pas de cGVH

Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) correcte(s) ?

1. Il a dû recevoir 1 dose de VPC-13 puis 1 dose de VPP-23
2. Il a dû recevoir 4 doses de dTPCoq
3. Il est recommandé de lui proposer 2 doses de ROR
4. Il est recommandé de lui proposer la vaccination contre la varicelle s'il est séronégatif
5. Il est recommandé de vacciner ses enfants contre la varicelle

*penser à vacciner l'entourage +++*

2<sup>ème</sup> vignette :

*M R, 34 ans.*

*Allogreffe de CSH pour LAM. Deux enfants âgés de 4 et 1,5 ans, sans ATCD de varicelle.*

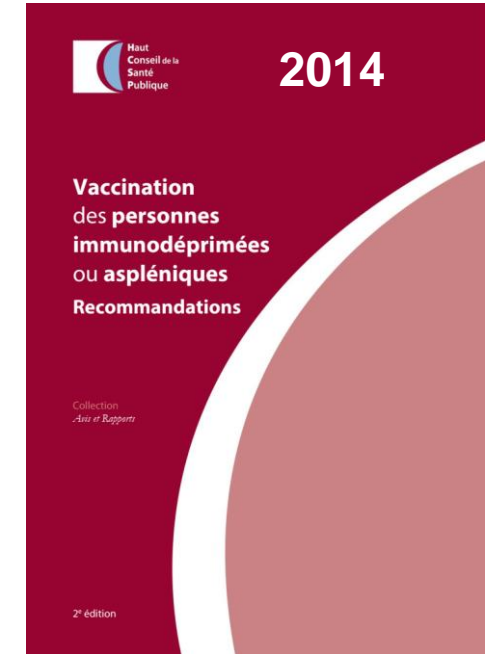
*Il est à 26 mois de l'allogreffe, en RC, sans GVH, ne prend aucun traitement.*

*Vous vérifiez son statut vaccinal.*

# Les recommandations : Vaccination de l'entourage

Famille proche et professionnels de santé

- **Grippe** (vaccin inactivé, >6 mois)
- **Varicelle** (>12 mois, pas d'ATCD et sérologie négative). 2 doses  
« *Eviter contact en cas de rash secondaire à la vaccination* »
- **ROR** (selon indications du calendrier général)
- **Rotavirus** (nourrisson)  
« *Eviter tout contact avec les selles pendant 4 semaines* »
- **Méningocoques** (entourage patients sous eculizumab, déficit en complément/properdine)



Vaccination of haemopoietic stem cell transplant recipients: guidelines of the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7)



3<sup>ème</sup> vignette :

*M A, 48 ans. Première greffe rénale en 2011. Retour en hémodialyse après rejet humoral. Nous sommes fin juin 2021, deuxième greffe rénale avec donneur vivant prévue fin août 2021. Projets de voyage en Amérique du Sud.*

Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) correcte(s) ?

1. Vous vérifiez qu'il a bien reçu par le passé une séquence VPC13-VPP-23
2. Vous vérifiez qu'il a bien reçu 3 doses de vaccin anti-COVID + vérifiez la sérologie post-vaccinale
3. Il est recommandé de proposer la vaccination anti-amarile
4. Pour les vaccins hépatite A et hépatite B, il est recommandé de vérifier la réponse vaccinale
5. Les vaccinations, dont la vaccination anti-grippale, doivent être évitées pendant 6 mois après la greffe



3<sup>ème</sup> vignette :

*M A, 48 ans. Première greffe rénale en 2011.*

*Retour en hémodialyse après rejet humoral.*

*Nous sommes fin juin 2021, deuxième greffe rénale avec donneur*

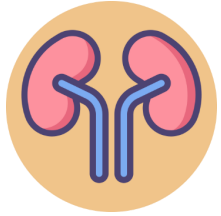
*vivant prévue fin août 2021. Projets de voyage en Amérique du Sud.*

Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) correcte(s) ?

1. Vous vérifiez qu'il a bien reçu par le passé une séquence VPC13-VPP-23

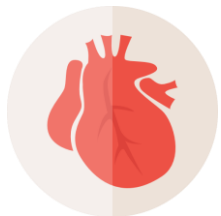
## Immunogénicité stratégie prime-boost chez le patient transplanté d'organe solide

études randomisées / cohortes évaluant cette stratégie vaccinale :



n=80, VPC-7-VPP-23 vs VPP-23 seul  
**pas de bénéfice prime-boost**

n=130, VPC-7-VPP-23 vs VPP-23 seul  
**pas de bénéfice prime-boost**



n=26, VPC-7-VPP-23  
**pas d'effet boost du VPP-23**

n=23, VPC-13-VPP-23  
**pas bénéfice prime-boost vs VPP-23 seul (cohorte historique)**



**Randomized, Single Blind, Controlled Trial to Evaluate the Prime-Boost Strategy for Pneumococcal Vaccination in Renal Transplant Recipients**

**A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Prime-Boost Strategy for Pneumococcal Vaccination in Adult Liver Transplant Recipients**

**Immunogenicity of a combined schedule of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine followed by a 23-valent polysaccharide vaccine in adult recipients of heart or lung transplants**

**Pneumococcal Conjugate Vaccination Followed by Pneumococcal Polysaccharide Vaccination in Lung Transplant Candidates and Recipients**

*Prime-boost recommandé...mais faible niveau de preuve*

*Perte de l'immunité avec le temps*

3<sup>ème</sup> vignette :

*M A, 48 ans. Première greffe rénale en 2011. Retour en hémodialyse après rejet humoral. Nous sommes fin juin 2021, deuxième greffe rénale avec donneur vivant prévue fin août 2021. Projets de voyage en Amérique du Sud.*

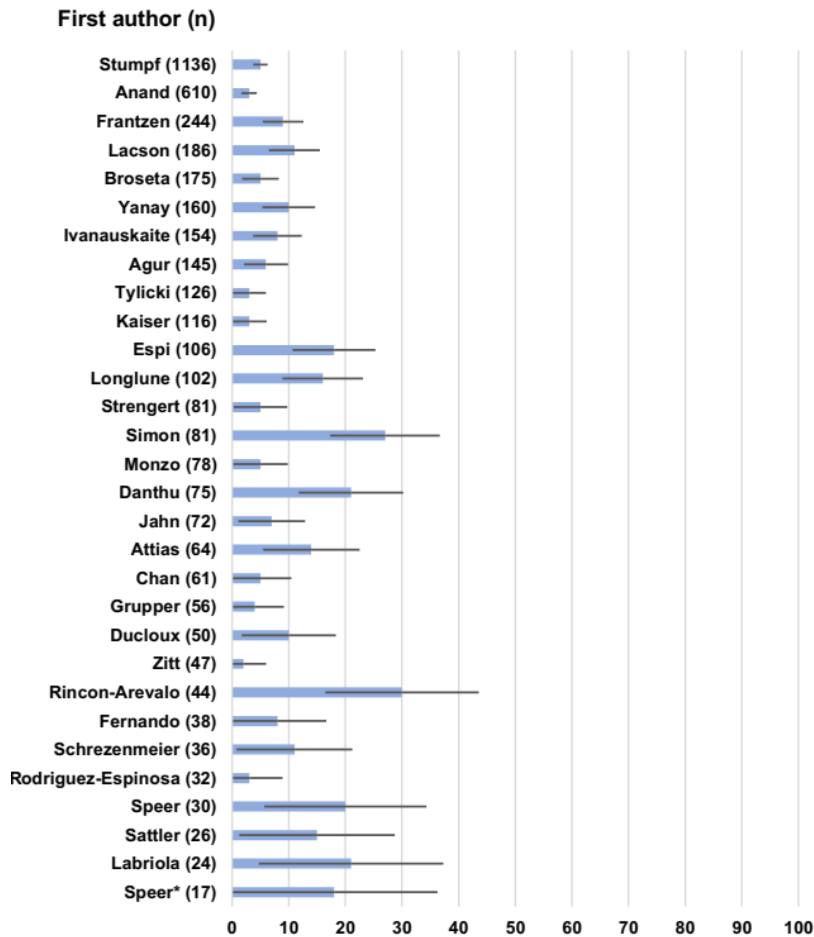
Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) correcte(s) ?

1. Vous vérifiez qu'il a bien reçu par le passé une séquence VPC13-VPP-23
2. Vous vérifiez qu'il a bien reçu 3 doses de vaccin anti-COVID + vérifiez la sérologie post-vaccinale

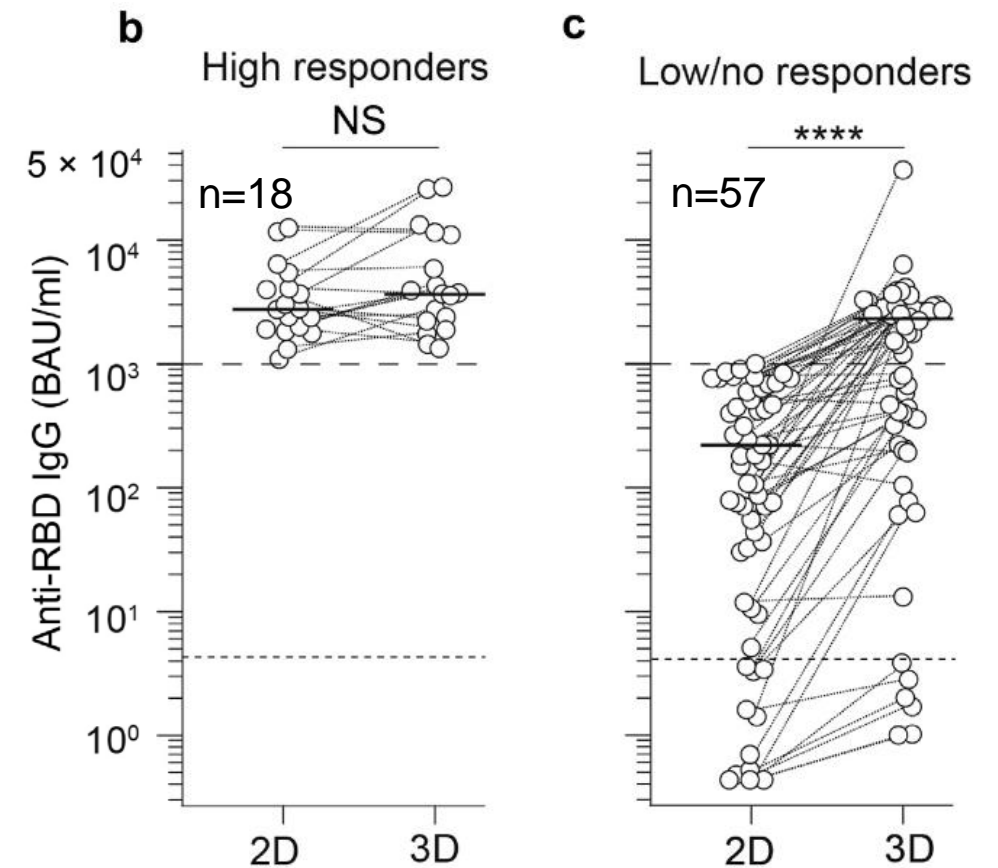
# Vaccination anti-COVID chez le dialysé

Immunological and clinical efficacy of COVID-19 vaccines in immunocompromised populations: a systematic review

Taux de non-réponse vaccinale chez le dialysé après 2 doses : 2-30%



A prospective observational study for justification, safety, and efficacy of a **third dose** of mRNA vaccine in patients receiving maintenance hemodialysis



n=75 patients with a positive spike-specific CD4 T-cell IGRA are the most likely to respond to 3D

# Vaccination anti-COVID après transplantation (rénale)

Immunological and clinical efficacy of COVID-19 vaccines in immunocompromised populations: a systematic review

Taux de **non-réponse vaccinale** chez le transplanté d'organe solide après 2 doses  
18-100%

\*foie : 19-63%

\*rein : 35-98%

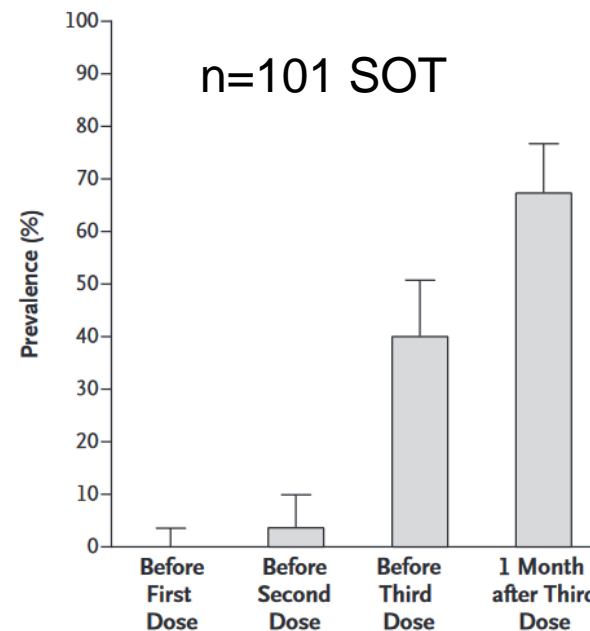
\*cœur : 25-88%

\*poumon : 59-100%

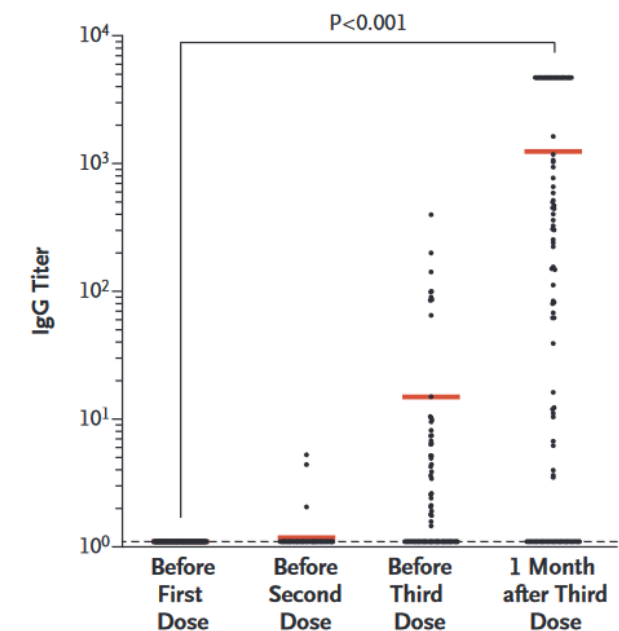


## Three Doses of an mRNA Covid-19 Vaccine in Solid-Organ Transplant Recipients

A Prevalence of Anti-SARS-CoV-2 Antibodies



B Anti-SARS-CoV-2 Antibody Titers



SOT : intérêt d'un schéma de primo-vaccination à 4 doses ?  
(chez les patients « faiblement répondeurs » après 3 doses)

## Assessment of 4 Doses of SARS-CoV-2 Messenger RNA-Based Vaccine in Recipients of a Solid Organ Transplant

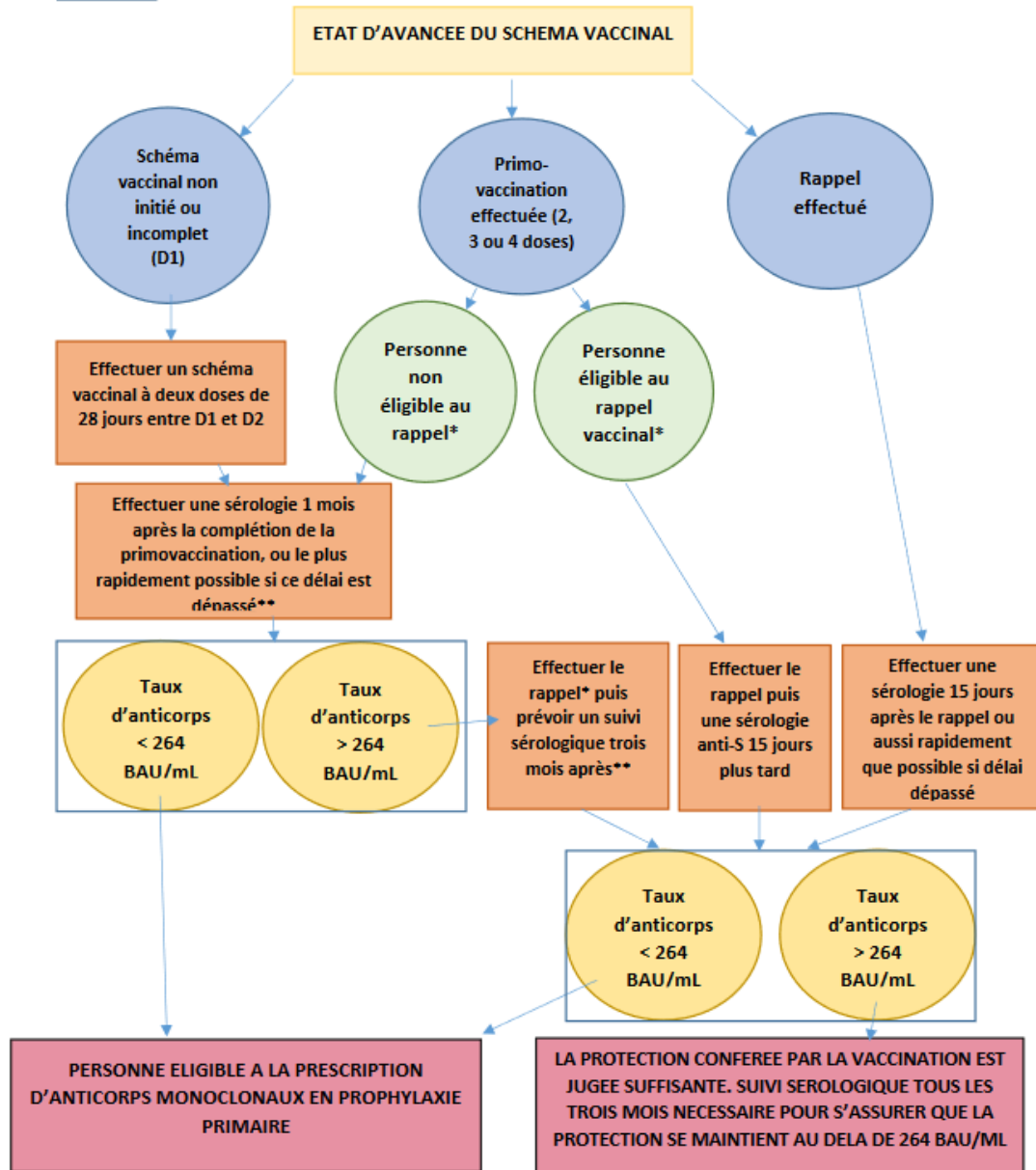
JAMA Network | **Open**

Nassim Kamar, MD, PhD; Florence Abravanel, PharmD, PhD; Olivier Marion, MD; Raphaëlle Romieu-Mourez, MSc; Chloé Couat, MSc; Arnaud Del Bello, MD; Jacques Izopet, PharmD, PhD



# Prévention COVID-19 chez l'immunodéprimé sévère

Annexes :



\*Note : rappel vaccinal à effectuer au moins 3 mois après la complétion du schéma de primo vaccination



Contrôle sérologie à J15 puis / 3 mois  
→ Ac monoclonaux ?

- personnes transplantées d'organes solides ;
- personnes récemment transplantées de moelle osseuse ;
- patients dialysés ;
- patients atteints de maladies auto-immunes sous traitement immunosuppresseur agressif de type anti-CD20 ou antimétabolites, patients atteints de certains types de lymphomes traités par anti-CD20 ou inhibiteurs de BTK ;
- patients atteints de leucémie lymphoïde chronique ;
- patients atteints de formes rares de déficits immunitaires primitifs ;
- patients atteints de myélomes sous traitement.

[https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/cosv\\_recommandations\\_pour\\_la\\_protection\\_des\\_personnes\\_severement\\_immunodeprimees\\_19\\_novembre\\_2021.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/cosv_recommandations_pour_la_protection_des_personnes_severement_immunodeprimees_19_novembre_2021.pdf)

[https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/cosv\\_avis\\_du\\_6\\_janvier\\_2022\\_deuxieme\\_dose\\_de\\_rappel\\_vaccinal\\_pour\\_les\\_personnes\\_severement\\_immunodeprimees.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/cosv_avis_du_6_janvier_2022_deuxieme_dose_de_rappel_vaccinal_pour_les_personnes_severement_immunodeprimees.pdf)

3<sup>ème</sup> vignette :

*M A, 48 ans. Première greffe rénale en 2011, retour en hémodialyse après rejet humoral. Nous sommes fin juin 2021, deuxième greffe rénale avec donneur vivant prévue fin août 2021. Projets de voyage en Amérique du Sud.*

Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) correcte(s) ?

1. Vous vérifiez qu'il a bien reçu par le passé une séquence VPC13-VPP-23
2. Vous vérifiez qu'il a bien reçu 3 doses de vaccin anti-COVID + vérifiez la sérologie post-vaccinale
3. Il est recommandé de proposer la vaccination anti-amarile

*en l'absence d'immunosuppression  
depuis  $\geq 3$  mois (12 mois si rituximab)  
et minimum (2 à) 4 semaines avant la transplantation*

**→ anticiper les vaccinations du voyageur**



3<sup>ème</sup> vignette :

*M A, 48 ans. Première greffe rénale en 2011, retour en hémodialyse après rejet humoral. Nous sommes fin juin 2021, deuxième greffe rénale avec donneur vivant prévue fin août 2021. Projets de voyage en Amérique du Sud.*

Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) correcte(s) ?

1. Vous vérifiez qu'il a bien reçu par le passé une séquence VPC13-VPP-23
2. Vous vérifiez qu'il a bien reçu 3 doses de vaccin anti-COVID + vérifiez la sérologie post-vaccinale
3. Il est recommandé de proposer la vaccination anti-amarile
4. Pour les vaccins hépatite A et hépatite B, il est recommandé de vérifier la réponse vaccinale

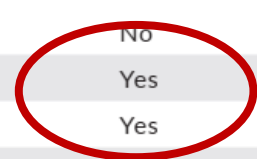
# Vaccination du candidat/receveur de transplantation d'organe solide

Vaccination of solid organ transplant candidates and recipients: Guidelines from the American society of transplantation infectious diseases community of practice

**TABLE 2** Recommendations for immunization of adult patients

Vaccine	Inactivated/live attenuated (I/LA)	Recommended before transplant	Recommended after transplant	Evaluate for serologic response
Influenza <sup>48-52</sup>	I LA	Yes See text	Yes No	No No
Hepatitis B <sup>19,23,24,53,56</sup>	I	Yes	Yes	Yes
Hepatitis A <sup>a 57,58</sup>	I	Yes	Yes	Yes
Tetanus <sup>59-62</sup>	I	Yes	Yes	No
Pertussis (Tdap) <sup>b</sup>	I	Yes	Yes	No
Inactivated Polio vaccine	I	Yes	Yes	No
<i>H influenza</i> type B <sup>c</sup>	I	Yes	Yes	Yes
<i>S pneumonia</i> (conjugate vaccine) <sup>25,26,28,29,64,65</sup>	I	Yes	Yes	No
<i>S pneumonia</i> (polysaccharide vaccine) <sup>25,26,28,29,64,65</sup>	I	Yes	Yes	No
Rabies <sup>a,d</sup>	I	Yes	Yes	Yes
Human papilloma virus (HPV)	I	Yes	Yes	No
MMR	LA	Yes	No	No
Varicella (live attenuated; Varivax)	LA	Yes	No	Yes
Varicella (live attenuated; Zostavax) <sup>64</sup>	LA	Yes	No	No
Varicella (subunit; Shingrix)	I	Yes	Yes	No
Measles/Mumps/Rubella <sup>60,71-74</sup>	LA	Yes	No	Yes
BCG <sup>e</sup>	LA	Yes	No	No
Smallpox <sup>f75</sup>	LA	No	No	No
Anthrax	I	No	No	No

Revaccination si anti-HBs <10 IU/mL



Revaccination (schéma complet pour les Américains) si IgG anti-HAV <10-20 mIU/mL

Vaccination HepB de l'insuffisant rénal chronique / du cirrhotique / du transplanté : ENGERIX B 40 µg M0-M1-M2-M6

3<sup>ème</sup> vignette :

*M A, 48 ans. Première greffe rénale en 2011, retour en hémodialyse après rejet humoral. Nous sommes fin juin 2021, deuxième greffe rénale avec donneur vivant prévue fin août 2021. Projets de voyage en Amérique du Sud.*

Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) correcte(s) ?

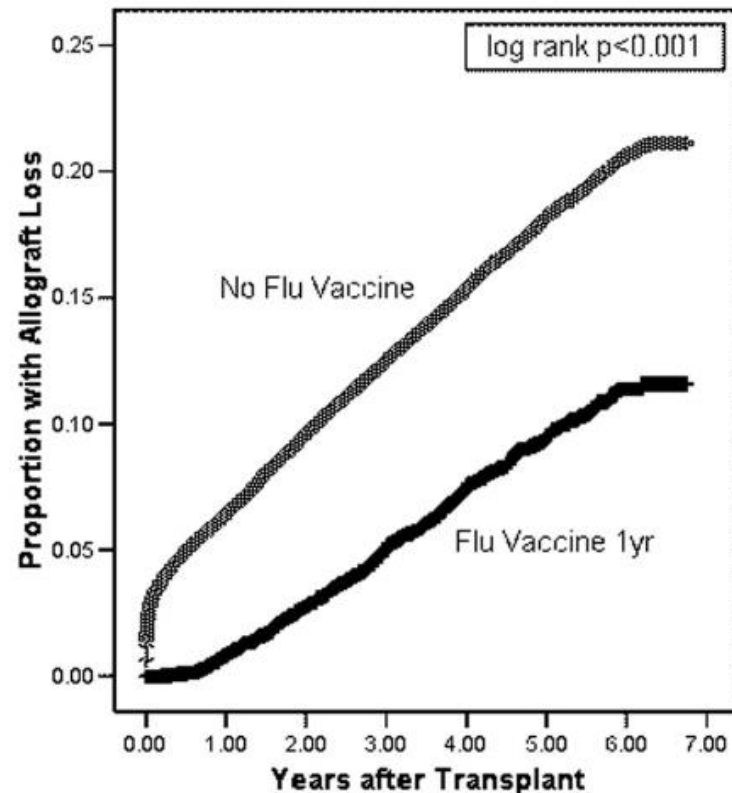
1. Vous vérifiez qu'il a bien reçu par le passé une séquence VPC13-VPP-23
2. Vous vérifiez qu'il a bien reçu 3 doses de vaccin anti-COVID + vérifiez la sérologie post-vaccinale
3. Il est recommandé de proposer la vaccination anti-amarile
4. Pour les vaccins hépatite A et hépatite B, il est recommandé de vérifier la réponse vaccinale
5. Les vaccinations, dont la vaccination anti-grippale, doivent être évitées pendant 6 mois après la greffe

Immunodépression maximale :  
risque d'inefficacité

# Vaccination anti-grippale après transplantation d'organe solide

## Outcomes Associated with Influenza Vaccination in the First Year after Kidney Transplantation

Unadjusted Analysis of Allograft Loss (death-censored)



## Reduced incidence of pneumonia in influenza-vaccinated solid organ transplant recipients with influenza disease

## A 5-Year Prospective Multicenter Evaluation of Influenza Infection in Transplant Recipients

Deepali Kumar,<sup>1</sup> Victor H. Ferreira,<sup>1</sup> Emily Blumberg,<sup>2</sup> Fernanda Silveira,<sup>3</sup> Elisa Cordero,<sup>4</sup> Pilar Perez-Romero,<sup>4</sup> Teresa Aydllo,<sup>4</sup> Lara Danziger-Isakov,<sup>5</sup>

↓ Immunogénicité : **moins de séroconversion**

Mais toujours une **efficacité clinique** dans les études prospectives :

- charges virales plus faibles
- moins d'ILI
- moins de pneumonies
- moins d'admissions en soins intensifs

Etude rétrospective, n=51,730 pts Medicare  
→ **moins de pertes de greffon rénal**

# Vaccination anti-grippale après transplantation d'organe solide

## VAG bien tolérée et immunogène dès 1 mois post-greffe

cohorte prospective multicentrique, 2009-2013  
transplantés rein/foie/cœur

**Influenza vaccination during the first 6 months after solid organ transplantation is efficacious and safe**

VAG : n=130 « early » (médiane 4,7 mois) vs n=668 « late » (médiane 44,5 mois)

Variable	Early group	Late group	p	RR (95% CI)/ $\beta$ coefficient (95% CI)
Seroconversion rate, n (%)				
A/(H1N1)pdm	68 (52.3)	379 (56.7)	0.352	0.92 (0.77, 1.10)
A/H3N2	53 (46.5)	175 (46.9)	0.936	1.13 (0.89, 1.44)
B	45 (39.5)	179 (51.1)	0.030	0.89 (0.69, 1.16)
GMT (95% CI)				
A/(H1N1)pdm				
Baseline	32.59 (23.59, 45.03)	31.93 (26.33, 38.73)	0.000	0.02 (0.01, 0.04)
After vaccination	117.32 (81.52, 168.83)	87.43 (72.87, 104.91)	0.287	0.008 (-0.007, 0.02)
A/H3N2 (95% CI)				
Baseline	34.59 (24.01, 49.82)	27.33 (22.92, 32.59)	0.109	0.01 (-0.004, 0.03)
After vaccination	120.45 (82.17, 176.57)	97.86 (81.34, 117.44)	0.140	0.01 (-0.005, 0.030)
B (95% CI)				
Baseline	54.19 (40.62, 72.28)	34.94 (29.54, 39.80)	0.002	0.03 (0.01, 0.06)
After vaccination	143.32 (103.46, 198.53)	145.54 (122.35, 174.24)	0.741	0.004 (-0.01, 0.02)
GMR (95% CI)				
A/(H1N1)pdm	3.59 (2.47, 5.23)	2.73 (2.23, 3.35)	0.051	-0.01 (-0.02, 0.00)
A/H3N2	3.48 (2.50, 4.84)	3.58 (2.90, 4.14)	0.921	-0.001 (-0.02, 0.01)
B	2.64 (1.82, 3.83)	4.16 (3.39, 5.10)	0.039	-0.02 (-0.04, -0.001)



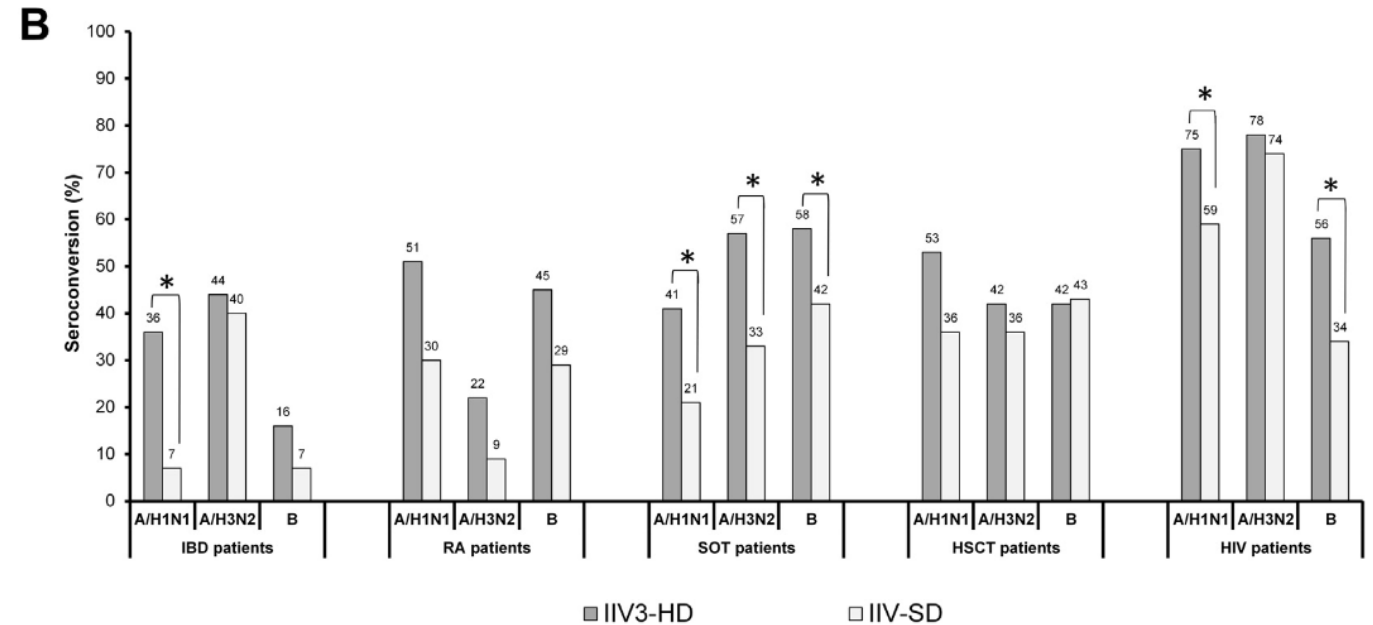
# Augmenter l'immunogénicité de la vaccination antigrippale chez l'immunodéprimé ?

- Schéma vaccinal à 2 doses (5 sem) ?
- Vaccin high-dose (60 µg HA/souche) ?

Two Doses of Inactivated Influenza Vaccine Improve Immune Response in Solid Organ Transplant Recipients: Results of TRANSGRIPE 1–2, a Randomized Controlled Clinical Trial

Vaccination of solid organ transplant candidates and recipients: Guidelines from the American society of transplantation infectious diseases community of practice

Influenza vaccination is recommended for all transplant candidates (*strong, moderate*) and recipients (*strong, high*). In the post-transplant setting, randomized trials show that either high-dose or booster dosing in the same season has greater immunogenicity over a single standard dose and may be preferred over standard dosing (*strong, moderate*).



- Vaccin adjuvanté (MF59) ?

# Vaccination du candidat/receveur d'une transplantation d'organe solide

Quels délais ?



## Vaccins vivants atténués

*pré-SOT*

≥4 sem avant

*post-SOT*

contre-indiqué

## Vaccins inactivés

tout type de vaccin inactivé

*pré-SOT*

*pas de précision*

≥2 sem avant

*post-SOT*

≥6 mois après

≥3 mois après

grippe

≥6 mois après

≥1 mois après

zona sous-unitaire

*non disponible*

à partir de 19 ans

	Pré-greffe	Post-greffe (>6 mois)
<b>VVA</b>		
Varicelle	Si séronégatif, 2 doses	
Zona	Si âge 65-74 ans, 1 dose	
ROR	Si non immun, 2 doses	
Fièvre jaune	Si originaire de zone d'endémie ou amené à voyager	
<b>Vaccins inactivés</b>		
dTP±Coq	Anticiper le rappel	Rappel/10 ans
Pneumocoque	VPC-13-VPP-23	VPC-13-VPP-23
HBV	Si séronégatif, Schéma double dose si cirrhose/IRC	Si séronégatif, Schéma double dose
HAV	Si hépatopathie, 2 doses	Si hépatopathie, 2 doses
Méningo C	Jusqu'à 24 ans révolus, 1 dose	Jusqu'à 24 ans révolus, 1 dose
HPV	♀ ♂ 9-19 ans, 3 doses	♀ ♂ 9-19 ans, 3 doses
Grippe	1 dose/an	1 dose/an





# Vaccinations du voyageur immunosupprimé

*voir topo B. Wyplosz du 30 mars*

## Voyageur immunosupprimé : recommandations vaccinales

Gilles Eperon , Silja Bühler , Natalia Enriquez , Bernard Vaudaux

**Travel medicine, transplant tourism, and the solid organ transplant recipient—Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice**

# Take Home Messages : les grands principes

1. **Anticiper** les vaccinations (primo-vaccinations +++, VVA)
2. **La règle = contre-indication des VVA** (*exceptions...*)
3. **Schémas vaccinaux renforcés** pour certaines valences – **rappels plus fréquents**
4. **Sérologies post-vaccinales** : hépatite B et A, covid-19...*autres ?*
5. *Arrêter immunosuppression (quand possible) transitoirement ?*
6. *Quid biomarqueurs du degré d'immunosuppression ? CD19+, CD4+*
7. **Améliorer les couvertures vaccinales** – place des infectiologues / consultation dédiée
8. **Vacciner l'entourage**

# En résumé : les recommandations

1. **Grippe (IIV) : annuelle**
2. **Pneumocoque : VPC-13 puis VPP-23**
3. **Rappel dTP+/-ca : tous les 10 ans**
4. **Hépatite B : schéma double dose (PVVIH, IRC, cirrhose, SOT)**
5. **COVID-19 : primovaccination à 2-3-4 doses + 2 rappels**
6. L'avenir :
  - vaccin recombinant zona
  - vaccin pneumococcique conjugué à -15/-20 valences
  - nouvelles stratégies vaccinales contre la grippe
  - *autres....*