

Vaccinations des enfants en onco- hématopédiatrie

Phaktra SOK-FEDELE

Journée POHO

05/12/13

Principes de la vaccination

- Protection active spécifique vis-à-vis d'un agent infectieux avant toute exposition.
- Préparation antigénique dérivée ou similaire à l'agent infectieux induisant une réponse immunitaire capable de se protéger de l'infection naturelle.
- Mémoire SI réactivité plus grande lors d'un contact ultérieur.



Vaccins =

- Agents infectieux vivants atténués (ROR...) capable de se multiplier et d'entraîner une infection inapparente ou atténuée.
- Agents infectieux inactivés = structures antigéniques de l'agent infectieux:
 - *vaccins entiers*, où l'agent bactérien ou viral entier inactivé par procédé physique ou chimique (polio),
 - des *fractions antigéniques ou sous-unités vaccinant*es : particules virales déshabitées (HB, HPV), anatoxines, antigènes capsulaires (polyosides de pneumocoques) ou membranaires (protéines bactériennes ou virales).

RI adaptée:

- Médiation humorale: stimulation production d'Ac protecteurs par les LB-plamocytes.
- Médiation cellulaire: LT (2-6 sem) et LB (10-15 sem) mémoires.

Pourquoi revacciner?

- Interruption possible du calendrier vaccinal au moment du diagnostic.
- Risque de perte de l'immunité antérieurement acquise:
 - Caractéristiques intrinsèques de la maladie
 - Traitement
 - Age au diagnostic

Conséquences de la chimiothérapie sur l'immunité

- Perte des constituants de l'immunité spécifique nécessaire à l'induction d'une réponse vaccinale ou au maintien de la mémoire immunitaire:
 - Atteinte immunité cellulaire (neutropénie - lymphopénie)
 - Atteinte immunité humorale (hypogammaglobulie M, A)

- Perte de l'immunité variable:
 - Age
 - Type pathologie maligne (hémopathie, tumeur solide)
 - Protocole de CT:
 - très immunosuppressives: cyclophosphamide, 6-MP, fludarabine, corticoïdes.
 - Intensification: auto-allogreffe
 - Immunothérapie, Ac monoclonaux (mabthera).

- Du vaccin: 192 enfants 15 mois après arrêt chimiothérapie, absence d'immunité (Zignol M et al cancer 2004).
 - 46% pour l'hépatite B,
 - 25% ROR,
 - 14% tétanos,
 - 7% poliomyélite

- Immunité préservée après CT (Tiburg et al 2006):
 - tétanos (20-98%)
 - diphtérie (17-98%)
 - coqueluche (27-82%)
 - Polio (62 à 100%)
 - haemophilus (35 à 100%)
 - rougeole (29-60%) rubéole (72 à 92%)revaccination efficace dans la plupart des cas.

Evaluation protection résiduelle?

- Certains vaccins ont des taux d'Ac protecteurs connus et standardisés mais réduction ou absence d'Ac ne veut pas dire perte complète d'immunité: mémoire immunitaire peut persister.
- Evaluation qualitative et quantitative de l'immunité non faisable en routine.
- Moment optimal de l'évaluation mal connu.
- Intérêt des sérologies :
 - Evaluer l'immunogénicité des vaccins
 - Poser l'indication des vaccins vivants atténués.
 - Suivi l'immunité post-vaccinal , fréquence rappels.
-

Délai après CT?

- Délai de récupération variable selon les études
 - 3 à 6 mois pour CT conventionnelle
 - 3 à 12 mois pour CT haute-dose post-allogreffe
- Chronologie de la récupération:
 - Neutrophiles = 1 mois
 - Lymphocytes B et T = 3 à 6 mois

En général

CI vaccins vivants (ROR, BCG, Fièvre jaune) si ID:

- Traitement en cours
- Phase de récupération (6 à 12 mois selon vaccins et traitements)

Respecter délai après fin de traitement pour vaccins inactivés (risque d'inefficacité)

- 3 mois après CT conventionnelle
- 6 mois après autogreffe – 6 à 12 mois après allogreffe.

Attendre un minimum de 1000 lymphocytes/mm³ (1500 pour certains) pour envisager une vaccination ou une revaccination .



Recommandations HAS 2012

Vaccins inactivés

- **DTP/haemophilus/coqueluche:**

- vaccin combiné DTPCH 3 mois (tumeur solide) ou 6 mois (hémopathie) après fin traitement.
- 3 injections à 1 mois d'intervalle + rappel à 12 mois de la 1^{ère} injection.

- **Pneumocoque:**

- < 2 ans: vaccin conjugué 13 valent 3 doses à 1 mois d'intervalle puis rappel à un an avec vaccin non conjugué 23-valent ou 13—valent (persistance ID) .
- 2-5 ans: 2 doses 13-valent à 2 mois d'intervalle puis 1 dose de 23-valent.
- 5 ans: 1 dose 13-valent et 23-valent 2 mois après.

- **Hépatite B:**

- 3 injections à 1 mois d'intervalle et un rappel à 1 an de la première injection :
- soit isolément : Engerix B10 enfant ou HBVaxpro enfant ou Genhevac B
- soit dans l'Hexavalent : Infanrix Hexa.

- **Méningocoque C:**

à partir de 3 mois après fin CT ou 6 mois après la greffe,
1 dose de meningitec ou menjugate.

- **Papillomavirus:**

Gardasil, Cervarix: 3 doses à un mois d'intervalle à partir de 6 –12 mois post-greffe.

- **Grippe saisonnière:**

Vaccin inactivé bien toléré: dès 4ème mois post-greffe en période épidémique:

- 2 doses à 1 mois d'intervalle jusqu'à 8 ans

-1 dose annuelle à partir de 9 ans

Intérêt de la vaccination de l'entourage et du personnels soignants+++:
risque de transmission nosocomiale.

Vaccins vivants atténués

- **CI**
 - en cours de CT
 - jusqu'au 6 mois- 1 an après l'arrêt de la CT
 - jusqu'à 2 ans après une allogreffe et en l'absence de GVHc et CTC.
- **ROR:**
 - Ayant reçu vaccination complète: 1 dose.
 - Non préalablement vaccinés/ allogreffe: 2 doses à 2 mois d'intervalle.
- **Varicelle:**
 - Varilrix ou varivax : 2 doses à 2 mois d'intervalle.
- **Fièvre jaune:** stamaril.

- **BCG**: pas de données après CT. CI après allogreffe.
Tenir compte des terrains à risque:
 - Familles expatriées de zones endémiques.
 - Voyage > 1 mois en zone endémique.
 - Contact rapproché avec patients atteints.

Si risque ++ =>

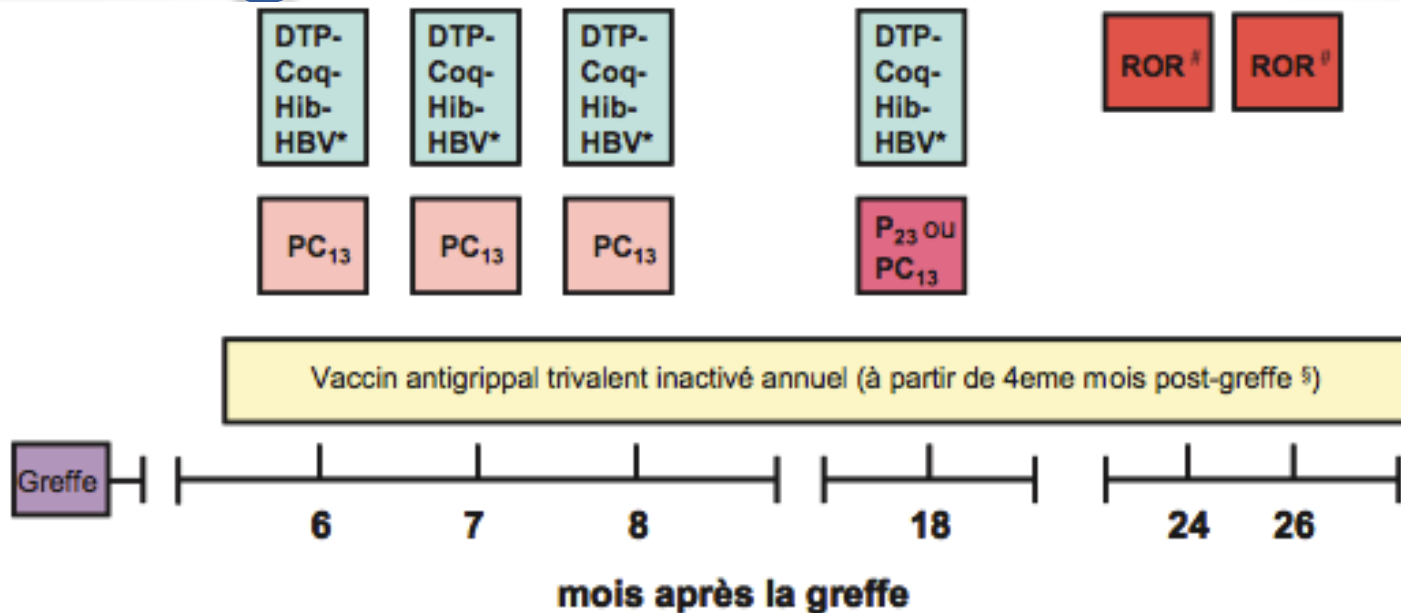
- 12 mois post CT conventionnelle
- > 24 mois post allo ou autogreffe

Respecter les conditions (Ig, CD4, GVH)

- Intérêt vaccinations de l'entourage+++
 - Varilrix remboursé à 65% depuis sept 2004 pour sujets sans ATCD varicelle ou séronégatifs en contact avec immunodéprimés.
 - fait parti du calendrier vaccinal 2006 pour personnels soignants.
- Si contagé: protection par Ig polyvalentes

Allogreffe

M-T Rubio et al. Pathologie biologique 2013



Autres vaccinations recommandées et optionnelles:

- Méningocoque C (< 24 ans, épidémie, endémie, vaccin conjugué)
- Papillomavirus (jeunes femmes +++ et/ou GVH chronique)
- Hépatite A (populations à risque)
- Varicelle (≥ 2ans post-greffe)[¶]
- Fièvre jaune (≥ 2ans post-greffe, si immunocompétent et exposé)

^{*} Chez les patients séronégatifs après la greffe

[†] Chez l'immunocompétent, tous les enfants et les adultes séronégatifs

[§] si réalisé avant le 6ème mois et les enfants < 10 ans jamais vaccinés, faire deux doses à 1 mois d'intervalle

Vaccinations des patients atteints de déficits immunitaires héréditaires

- Risque accru d'infections graves.
- Fréquence faible (estimée à 1/5 000 dans la population générale).
- Plus de 200 affections héréditaires correspondant aux mutations de 150 gènes différents individualisés.

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

- Vaccins inertes: immunogénicité variable selon le type de DIH.
- Vaccins vivants atténués proscrits (varicelle, ROR, Fièvre Jaune, BCG) chez les patients présentant un déficit profond de l'immunité cellulaire (déficits immunitaires combinés sévères) - maladie vaccinale (BCGite généralisée par exemple).
- Dans certains DIH: vaccins indispensables (vaccin anti-pneumocoque, anti *Haemophilus influenzae* de type b et anti méningocoque chez les patients aspléniques et ceux ayant un déficit en complément).

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▪ 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 	<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 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 ▪ 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 téléangiectasique)	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)▪ Papillomavirus	L'efficacité des vaccins inactivés est fonction de la profondeur du déficit humoral secondaire.

¹ Pour les patients ayant une atteinte pulmonaire chronique.

² Uniquement pour les patients vivant en Guyane.

Conclusion

- Vaccination de l'entourage
- Autres mesures thérapeutiques:
 - prophylaxie anti-infectieuse
 - mesures d'hygiène
 - substitution en immunoglobulines polyvalentes

à diminuer la survenue des infections sévères.