

Les vaccinations sont elles efficaces chez les PVVIH? Conséquences sur le calendrier et la stratégie vaccinale

Solen Kernéis

Equipe Mobile d'Infectiologie & CIC de Vaccinologie Cochin Pasteur

**COREVIH Ile De France Nord
9 avril 2014**



Importance des maladies à prévention vaccinale chez les PVVIH

Grippe	Manifestations cliniques plus prolongées (Fine 2001, Klein 2007). Surmortalité par pneumonie en période d'épidémie grippale (Neuzil 2003).
Hépatite B	Majoration des risques d'acquisition du virus de l'hépatite B (Laurence 2005). Risque élevé de passage à la chronicité, cirrhose et hépatocarcinome (Lacombe 2012).
Hépatite A	Risque de majoration de la répllication plasmatique du VIH (Wallace 1998).
Varicelle et Zona	Varicelle : Incidence plus élevée des complications chez les enfants infectés par le VIH (Levin 2001). Zona : Incidence plus élevée (x12-17) des récurrences (Gebo 2005).
Rougeole	Risque élevé de formes sévères (Kaplan 1992).
Pneumocoque	Incidence et sévérité des IIP supérieure à celle de la population générale (Kyaw 2005, Grau 2009).
HPV	F : Incidence plus élevée de lésions ano-génitales et de cancer du col, malgré HAART (Heard 2011). H : Incidence plus élevée des lésions ano-génitales, des cancers du canal anal (Palefsky 2011)

Particularités de la vaccination des sujets immunodéprimés

- **Innocuité**
 - Risque de maladie vaccinale
 - Aggravation de la pathologie sous-jacente: Rejet d'organe, aggravation d'une maladie auto-immune, VIH...
- **Efficacité**
 - Réponse initiale : schémas de vaccination spécifiques?
 - Persistance à long terme de la protection: rappels plus fréquents?

Classification des vaccins

Vaccins vivants atténués		Vaccins inactivés	
Viraux	Bactériens	Viraux	Bactériens
Rougeole Oreillons Rubéole Varicelle Fièvre jaune Grippe (voie nasale) Rotavirus Polio (voie orale)	BCG	Grippe Polio (voie injectable) Tétanos Hépatite B Hépatite A HPV Rage Encéphalite japonaise Encéphalite à tiques	Coqueluche acellulaire Diphtérie <i>Haemophilus influenzae b</i> Pneumocoque Méningocoque Typhoïde

Tolérance vaccinale et infection par le VIH

Peut-on administrer des vaccins vivants aux PVVIH?

→ Plusieurs cas décrits de maladies vaccinales sévères :

- **Fièvre Jaune:** Kengsakul, *J Med Assoc Thai* 2002.
- **BCG:** Hesselning, *Bull World Health Organ* 2009.
- **Rougeole:** Agel, *MMWR* 1996

**De principe, les vaccins vivants sont contre-indiqués,
mais...**

Rougeole	Revue systématique (<i>Scott 2001</i>) de 19 études portant spécifiquement sur la tolérance chez l'enfant (n=630).
Varicelle	2 études prospective chez 97 enfants (<i>Levin 2006</i>) CD4 30-38% et 67 adultes (<i>Weinberg 2010</i>) CD4 \geq 400 cells/microL .
Fièvre Jaune	3 études rétrospectives chez resp. 102, 364 et 115 adultes (<i>Veit 2009</i> , <i>Pacanowski 2011</i> , <i>Sidibe 2012</i>). CD4 variables, majoritairement >400.
Grippe par voie nasale	1 étude prospective (<i>Weinberg 2010</i>) chez 243 enfants (CD4 médians =34%).
Oreillons et rubéole	Pas de données

→ Aucun effet indésirable sévère rapporté

Recommandations françaises

	Vaccins contre-indiqués
Patients infectés par le VIH	<ul style="list-style-type: none">• BCG• Fièvre jaune^{1, 2}• Grippe vivant atténué¹• ROR¹• Varicelle¹

Envisageables si lymphocytes CD4:

>25 % avant l'âge de 12 mois

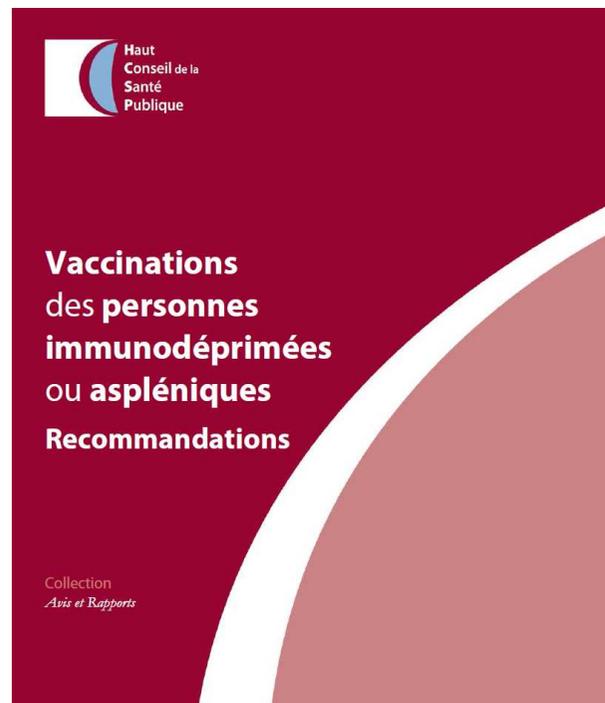
>20% entre 12 et 35 mois

>15% entre 36 et 59 mois

> 200/mm³ et infection non symptomatique après 5 ans

Efficacité vaccinale chez les PVVIH et conséquences sur les stratégies vaccinales

Recommandations



Vaccinations des personnes immunodéprimées ou aspléniques. Recommandations du Haut Conseil de la Santé Publique. 2013. <http://www.hcsp.fr> BEH n°14-15/2013. <http://www.invs.sante.fr/>

- Pour tous les vaccins, l'immunogénicité est altérée chez les PPVIH par rapport aux sujets immunocompétents
- Les facteurs prédictifs de mauvaise réponse sont: l'âge (>40 ans), la charge virale détectable au moment de la vaccination et dans une moindre mesure le tabagisme, les CD4 au moment de la vaccination, le nadir de CD4.

Vaccins vivants

BCG

Rougeole

Varicelle / Zona

Rotavirus

Grippe par voie nasale
(Fièvre jaune)

BCG

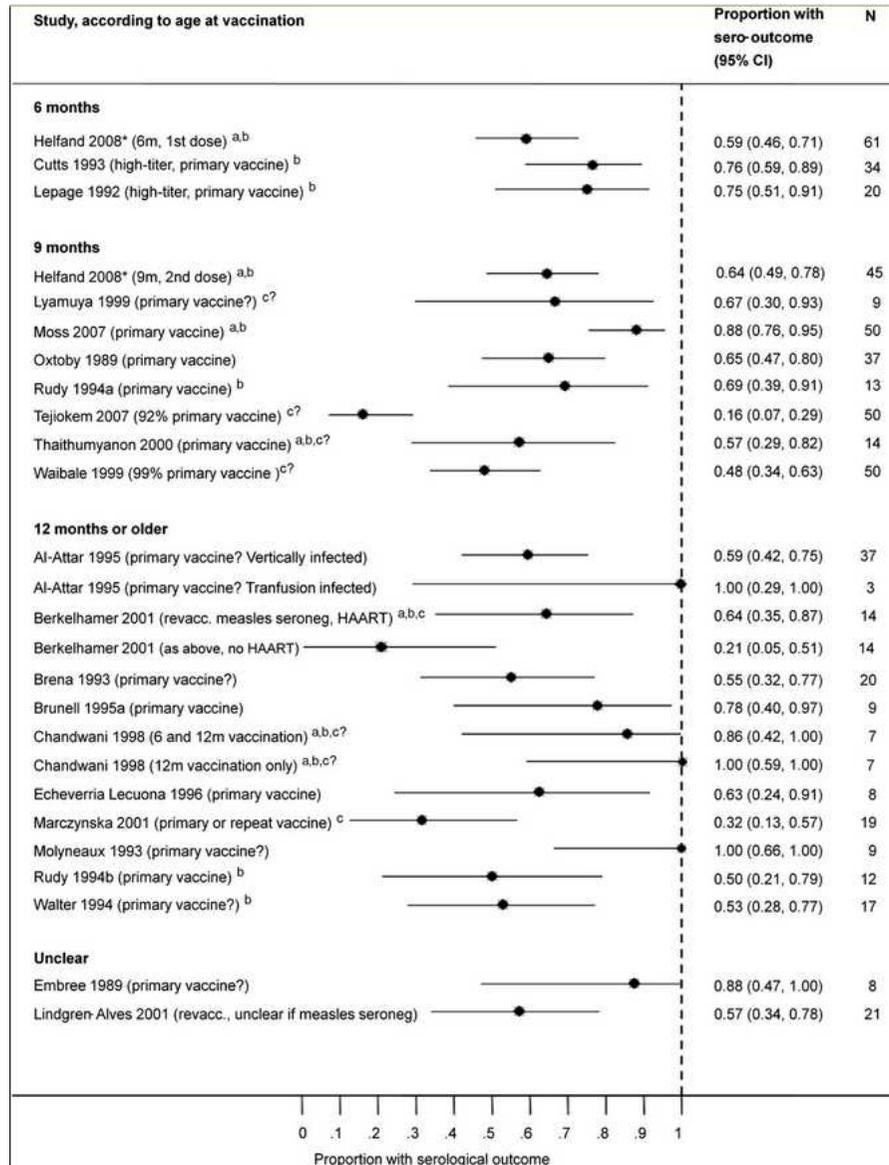
Vaccins	Recommandations et schémas de vaccination en cas d'infection par le VIH
VACCINS VIVANTS ATTENUÉS ➤ BCG	Contre-indiqué

→ Le BCG est contre-indiqué chez les PVVIH (enfants et adultes) à cause du risque de BCGite locorégionale ou généralisée

→ En cas d'exposition au BK, surveillance +/- anti-tuberculeux

Rougeole

Scott P et al, *J Infect Dis* 2011



Revue systématique
39 études (1987-2008)
630 enfants

~60% de séroconversions quel
que soit le moment de la
vaccination (6, 9 ou 12 mois)

Le vaccin contre la rougeole est
immunogène mais moins que chez
les enfants VIH-

Vaccination possible dès 6 mois
dans les zones à forte incidence

Rougeole - Recommandations

Vaccins	Recommandations et schémas de vaccination en cas d'infection par le VIH
<p>VACCINS VIVANTS ATTENUÉS</p> <p>➤ Rougeole-oreillons-rubéole</p>	<p>Contre-indiqué si :</p> <p>CD4 < 25 % (nourrissons âgés de moins de 12 mois)</p> <p>CD4 < 20 % (nourrissons et enfants entre 12 et 35 mois)</p> <p>CD4 < 15 % (enfants entre 36 et 59 mois)</p> <p>ou CD4 < 200/mm³ (enfants âgés de plus de 5 ans et adultes).</p> <p>Chez l'enfant âgé de moins de 2 ans : entre 12 et 24 mois : 1 dose du vaccin ROR à 12 mois et une 2^{ème} dose entre 16 et 18 mois ;</p> <p>Chez l'adulte et l'enfant âgé de plus de 2 ans</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sérologie rougeole systématique et vaccination des patients non immuns par 2 doses de vaccin ROR à au moins 1 mois d'intervalle. <p>Chez la femme en âge d'avoir des enfants</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sérologie rubéole systématique et vaccination des patientes non immunes par 1 ou 2 doses de vaccin ROR à au moins 1 mois d'intervalle en fonction de la sérologie rougeole (cf. supra), en l'absence de grossesse et avec une contraception efficace pendant 2 mois après chaque dose de vaccin.

Varicelle

Levin, JID 2006

97 enfants (CD4 30-38%). 2 doses de vaccin varicelle

80% de répondeurs (séroconversions et réponses cellulaires)

Facteur prédictif de réponse: Charge virale VIH au moment de la vaccination

Weinberg, Hum Vacc 2010

67 adultes VIH+ (CD4 \geq 400 cells/microL). 2 doses de vaccin varicelle

Bonnes réponses cellulaires

Son, JID 2010

Etude rétrospective

Efficacité vaccinale sur la varicelle : 82% (24%-99%)

Varicelle - Recommandations

<p>➤ Varicelle</p> <p>Pas de vaccination systématique chez l'enfant</p>	<p>Contre-indiqué si :</p> <p>CD4 < 25 % (enfants âgés de moins de 12 mois)</p> <p>CD4 < 20 % (enfants entre 12 et 35 mois)</p> <p>CD4 < 15 % (enfants entre 36 et 59 mois)</p> <p>ou CD4 < 200/mm³ (enfants âgés de plus de 5 ans et adultes)</p> <p>Chez les adolescents et les adultes sans antécédent de varicelle :</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 :</p> <ul style="list-style-type: none">- Test de grossesse et contraception efficace de 3 mois après chaque dose de vaccin.
--	---

Zona → contre-indiqué en l'état actuel des connaissances chez les PVVIH (vaccin non disponible en France en 2014)

Rotavirus

- Recommandation récente de vacciner tous les enfants âgés de moins de 6 mois (avis HCSP du 9/11/13)
- Pas de recommandation spécifique chez l'enfant VIH+
- Le vaccin semble bien toléré dans cette population (*Laserson KF et al, Vaccine 2012*) mais données insuffisantes

Grippe par voie nasale

- Utilisé aux USA depuis plusieurs années. Permet d'obtenir une immunité muqueuse chez l'enfant.
- AMM récente en Europe chez l'enfant âgé de 24 mois à 17 ans
- Vaccin bien toléré et immunogène chez l'enfant vivant avec le VIH avec un taux de CD4 > 15%

Weinberg, JAIDS 2010

Grippe par voie nasale - Recommandations

<p>➤ Grippe saisonnière par le vaccin vivant nasal</p>	<p>Contre-indiqué si :</p> <ul style="list-style-type: none">CD4 < 25 % (enfants âgés de moins de 12 mois,CD4 < 20 % (enfants entre 12 et 35 mois)CD4 < 15 % (enfants entre 36 et 59 mois)ou CD4 < 200/mm³ (enfants âgés de plus de 5 ans et adultes). <p>Recommandé chez tous les enfants âgés de 2 à 17 ans révolus.</p> <p>Chez l'enfant</p> <ul style="list-style-type: none">- en cas de primo-vaccination entre les âges de 2 et 8 ans : 2 doses administrées à 1 mois d'intervalle ;- entre les âges de 9 et 17 ans et pour les rappels : 1 dose.	<p>Utiliser le vaccin inactivé dans ces situations</p>
--	---	--

Vaccins inactivés

DTCP-Hib
Hépatites A et B
Grippe saisonnière
HPV
Méningocoque
Pneumocoque

DTPCoq

- Immunogénicité altérée par rapport à l'immunocompétent, notamment pour les valences diphtérie et tétanos

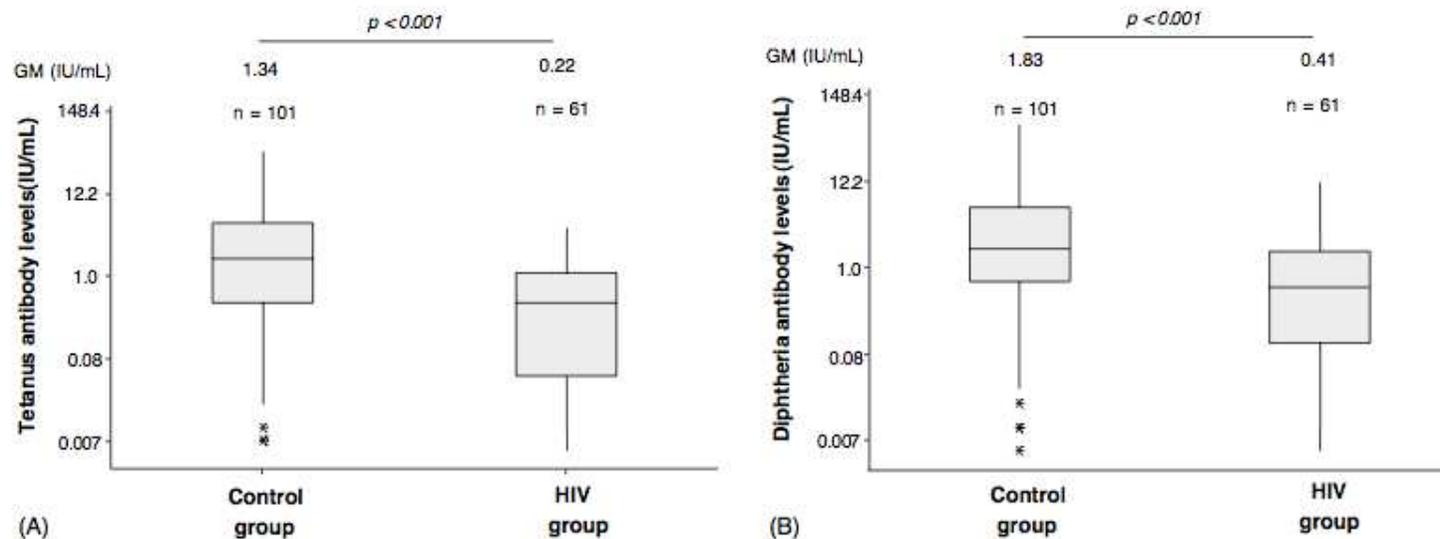


Fig. 1. (A) Tetanus antibody levels in Control and HIV groups. (B) Diphtheria antibody levels in Control and HIV groups. Geometric mean (GM) antibody levels and number of individuals in each group are shown over graphs for both tetanus and diphtheria. Statistical analysis employed Student's *t*-test.

DTPCoq-Hib - Recommandations

VACCINS INACTIVES ET SOUS-UNITAIRES	
➤ Diphtérie-tétanos-polio-coqueluche acellulaire (dTCaP)	Chez le nourrisson : schéma renforcé par 3 injections à M2, M3, M4 et rappel à 11 mois. Rappels à 6 ans, 11-13 ans, 25 ans puis tous les 10 ans.
➤ <i>Haemophilus influenzae</i> de type b	Chez le nourrisson : schéma renforcé par 3 injections avec un vaccin combiné à M2, M3, M4 et rappel à 11 mois.

Hépatite B

Essai multicentrique

437 patients infectés par le VIH randomisés :

- 3 injections simple dose (20 μ g) IM
- 4 injections double dose (40 μ g) IM
- 4 injections faible dose (4 μ g) ID

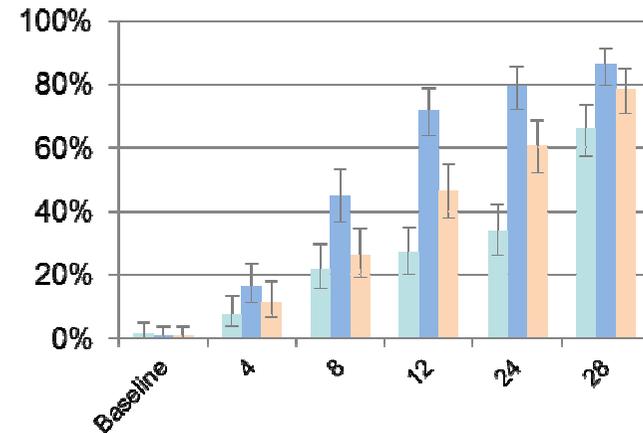
Critère d'évaluation principal

% de répondeurs à S28

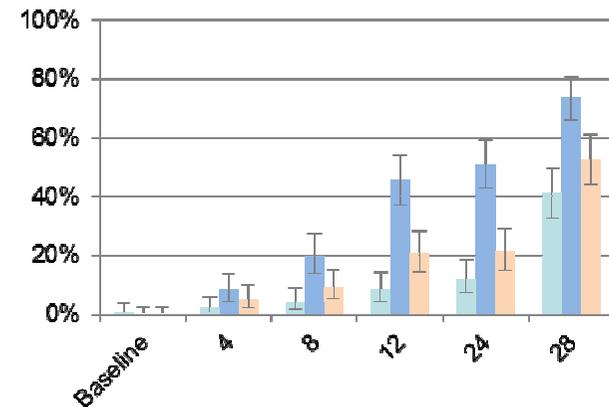
Résultats

→ Supériorité des 2 schémas alternatifs par rapport au schéma standard

Responders (% \geq 10 mIU/mL)



High responders (% \geq 100 mIU/mL)



Launay O et al, JAMA 2011

Hépatite B - Recommandations

<p>➤ Hépatite B</p>	<p>Recommandé pour <u>tous</u> les patients (enfants et adultes) n'ayant aucun marqueur sérologique du VHB</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>Schéma pour l'enfant 2 injections à dose normale espacées d'un mois, rappel 6-12 mois plus tard.</p> <p>Schéma pour l'adulte 3 injections double doses espacées d'un mois et 4^{ème} double dose 6 mois plus tard.</p> <p>J0, M1, M2, M6</p>
---------------------	---

Cas particuliers:

•Non répondeurs :

3 doses supplémentaires

Si non réponse → Contrôle annuel des marqueurs

•Profil Ac anti HBc isolés :

Faire une dose simple de vaccin puis doser les Ac anti HBs

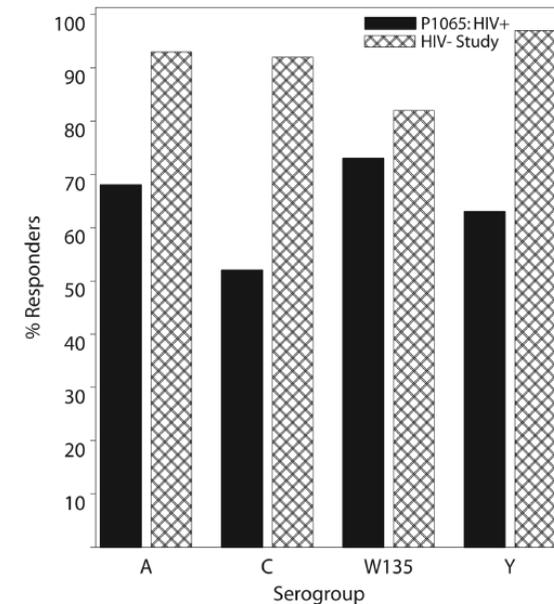
>10 : ok (réponse anamnestic)

< 10 : dosage ADN VHB. Si indétectable : vaccination

Méningocoque (non B)

- Vaccin quadrivalent conjugué ACYW135 (1 dose)
- 319 adolescents/jeunes adultes (11-24 ans) VIH+
- Taux de réponse :52-73% selon le sérogroupe
- Moins immunogène que chez les sujets VIH-

Siberry, Pediatr Infect Dis J 2010



- Vaccin monovalent conjugué
- 92 participants (10-20 ans) : 43 VIH+ et 49 VIH-
- Taux de réponse :72% après 1 dose, 81% après 2 doses
- Moins immunogène que chez les sujets VIH-

Bertolini, Vaccine 2012

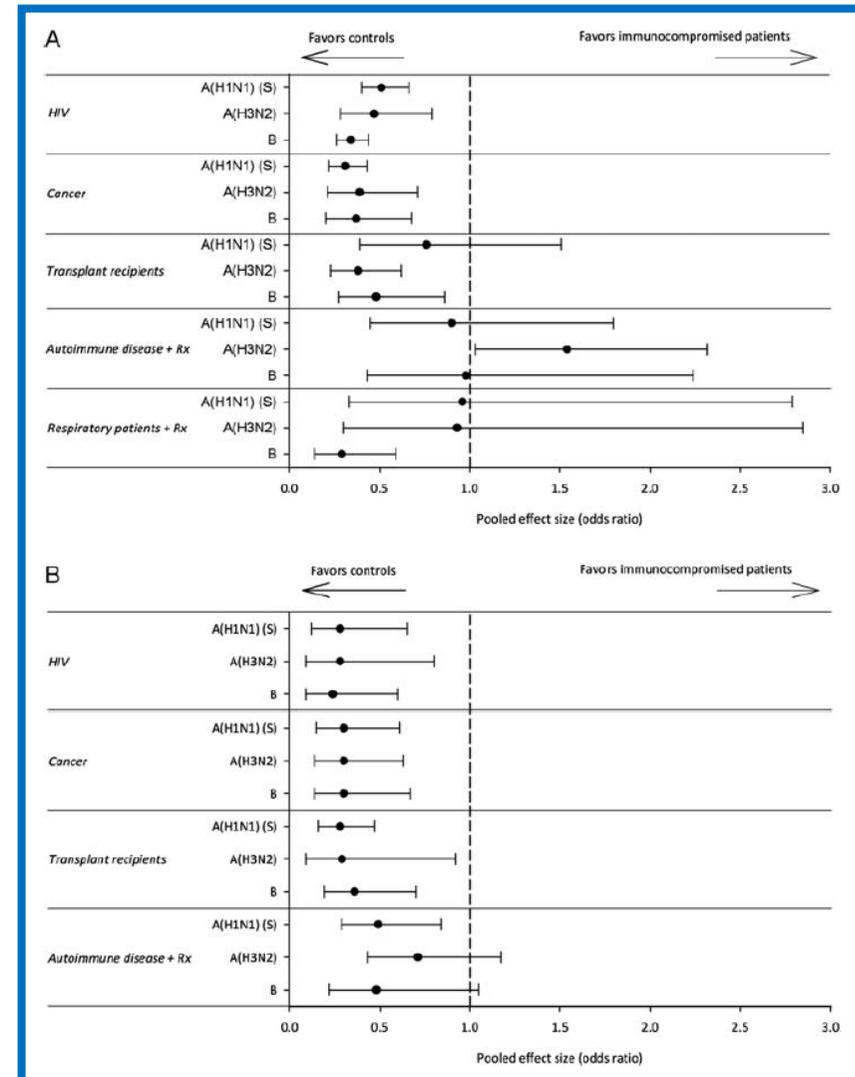
Méningocoque - Recommandations

<p>➤ Méningocoque conjugué</p>	
<p>- C</p>	<p>Vaccination systématique jusqu'à l'âge de 24 ans révolus : 1 dose</p>
<p>- A,C,Y,W135</p>	<p>A partir de l'âge de 1 an ou 2 ans (selon les AMM) si :</p> <ul style="list-style-type: none">- asplénie ;- déficit en complément et en properdine
<p>Depuis décembre 2013 Vaccin Méningo B (Bexsero®)</p>	<p>2 doses chez l'adulte</p> <ul style="list-style-type: none">- asplénie- déficit en fraction terminale du complément ou en properdine- traitement par éculizumab (Soliris®)- ATCD de greffe de cellules souches hématopoïétiques

Grippe

Seroconversions (titre x 4)

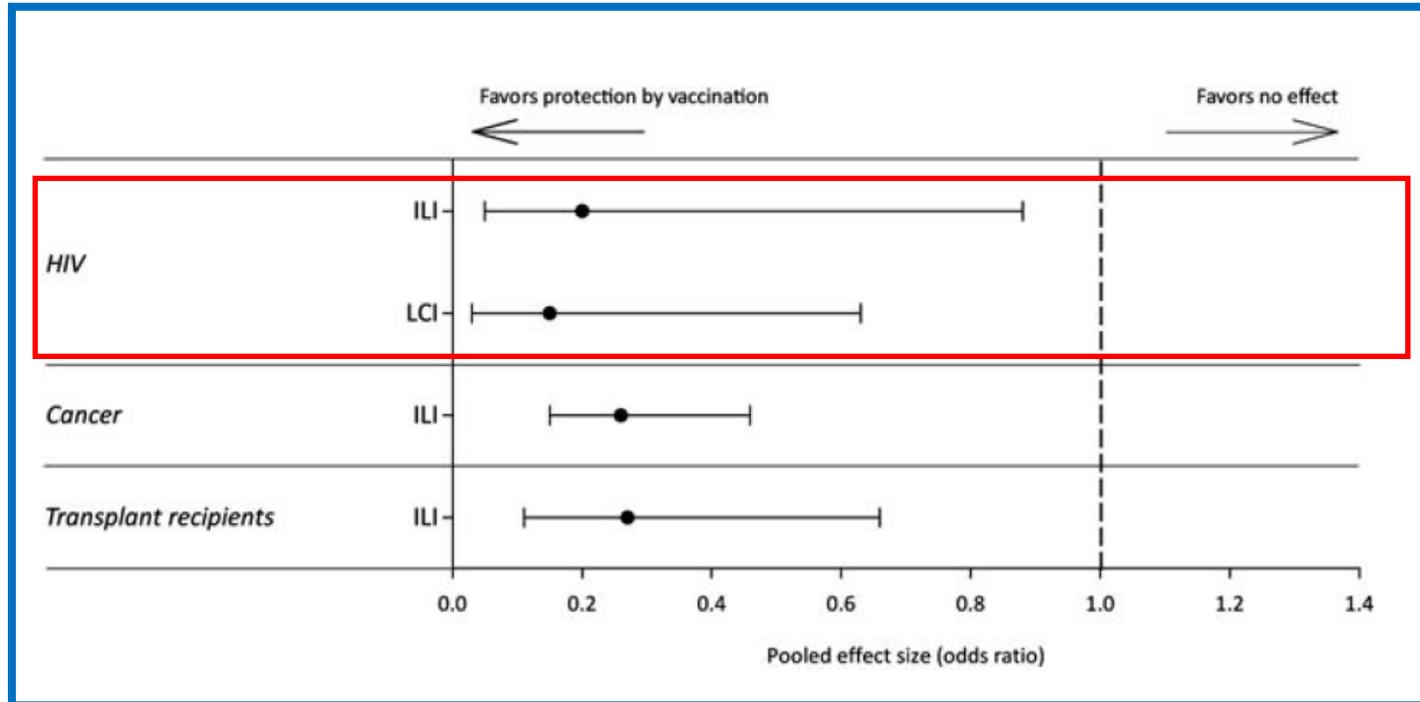
Seroprotection: titre > 1/40^e



Beck, J Infect Dis 2012

→ Immunogénicité plus faible que chez l'immunocompétent

Grippe

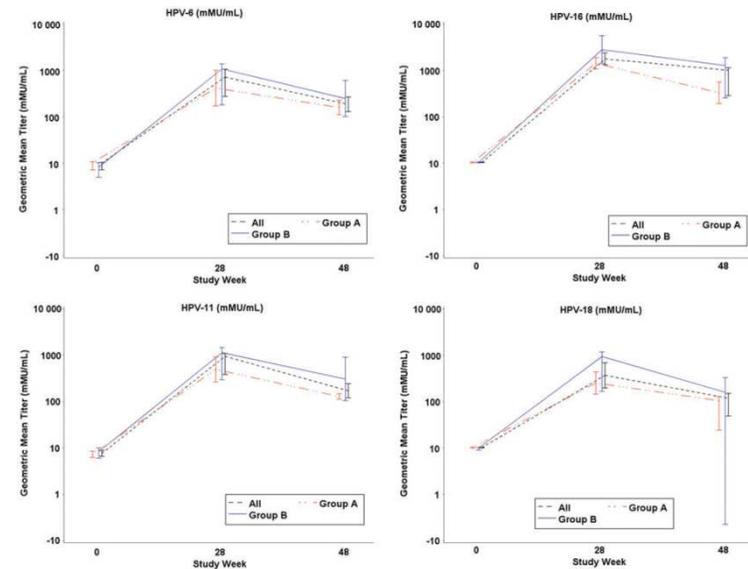


→ Mais efficacité clinique démontrée chez les **PVVIH**

HPV et Hépatite A

- HPV
Vaccin immunogène et bien toléré

Khan CID 2013, Toft JID 2014



- Hépatite A:
Immunogénicité altérée par rapport à l'immunocompétent:
 - 40% de séroconversions après une dose chez l'adulte (Launay JAIDS 2008)
 - 69% chez l'enfant (Sudjaritruk PIDJ 2011)

Grippe, HPV et Hépatite A

Recommandations

Toutes les jeunes filles âgées de 11 à 14 ans, avec rattrapage pour les jeunes filles entre 15 et 19 ans révolus.

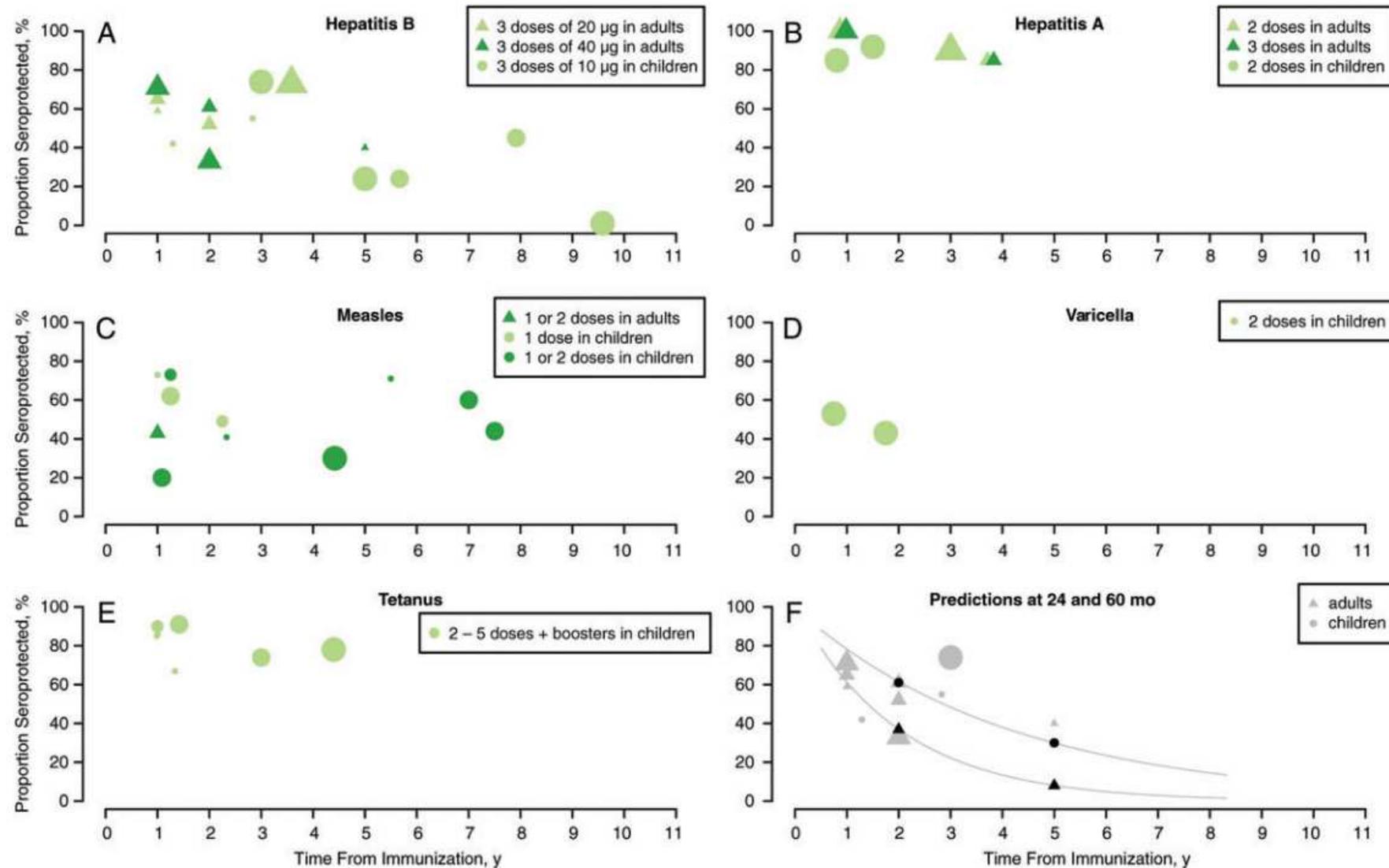
<ul style="list-style-type: none">➤ Papillomavirus humains ➤ Grippe saisonnière ➤ Hépatite A	<p>Mêmes recommandations que pour la population générale</p> <p>Pour tous les patients (enfants et adultes)</p> <p>Pour les patients non immuns (IgG anti-VHA négatifs) :</p> <ul style="list-style-type: none">- en cas de co-infection par le VHC ou le VHB ;- en cas d'hépatopathie chronique ;- chez les patients à risque d'exposition : homosexuels et toxicomanes intraveineux. <p>Contrôle du taux d'anticorps anti-VHA (IgG) après vaccination (1 à 2 mois après la 2^{ème} injection).</p>
---	---

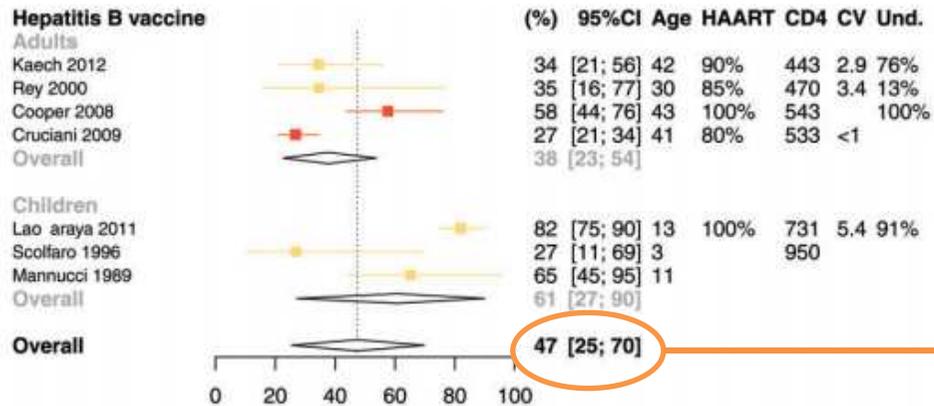
**Maintien des réponses
immunologiques post-vaccinales
chez les PVVIH et conséquences sur
la fréquence des rappels**

Long-term Immune Responses to Vaccination in HIV-Infected Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis

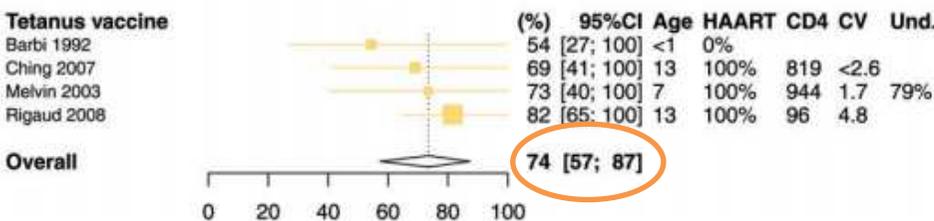
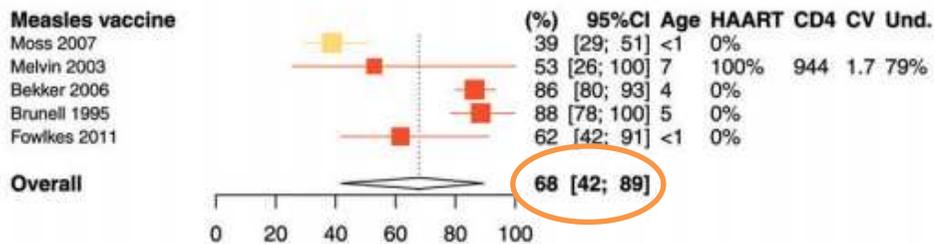
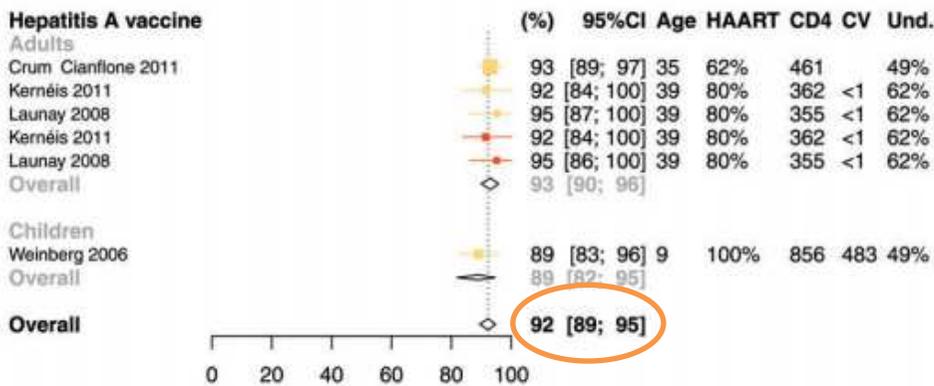
Clin Infect Dis 2014

Solen Kernéis,^{1,2,3,4,5} Odile Launay,^{1,2,4} Clément Turbelin,^{3,5} Frédéric Batteux,^{1,6} Thomas Hanslik,^{7,8} and Pierre-Yves Boëlle^{3,5}





2 ans après vaccination contre l'hépatite B, seuls 47% des individus ayant répondu ont encore des anticorps >10UI



Rappels vaccinaux et contrôle de l'immunité post-vaccinale

- Hépatite B
 - Contrôler les Anti-HBs 1 à 2 mois après la vaccination
 - Contrôle sérologique annuel chez les répondeurs pour proposer des rappels
- Hépatite A
 - Contrôler la sérologie VHA 1 à 2 mois après la vaccination
 - Contrôle sérologique: tous les 5 ans?
- DTP
 - Maintien des rappels tous les 10 ans chez l'adulte
- Rougeole et rubéole
 - Sérologie systématique à l'âge adulte

Perspectives (1)

- **Les corrélats de protection déjà discutables chez l'immunocompétent sont-ils transposables à l'immunodéprimé?**
 - Développement de nouvelles techniques d'évaluation des réponses immunologiques post-vaccinales
 - Lorsque cela est faisable, validation par des données d'efficacité clinique (ex. Pneumocoque)
- **Stratégies d'amélioration de l'immunogénicité**
 - Augmentation des doses d'antigène → permet surtout d'augmenter le nombre de répondeurs
 - Nouvelles voies d'administration
 - Adjuvants de l'immunité
 - Vaccins conjugués (stratégies de « prime boost »)

Perspectives (2)

- **De nouveaux vaccins ciblant spécifiquement les sujets immunodéprimés sont en cours de développement**

Vaccin inactivé contre le zona

Hata, N Engl J Med 2002

Vaccin contre le CMV

Kharfan-Dabaja, Lancet Infect Dis 2012

- **La possibilité d'évaluer ces nouveaux vaccins dans le cadre d'essais cliniques chez des sujets immunodéprimés offre des perspectives intéressantes pour:**
 - Evaluer la tolérance vaccinale
 - Estimer l'efficacité clinique
 - Mesurer précisément les réponses immunologiques post-vaccinales et établir des corrélats de protection spécifiques

