

# Vaccins anti-infectieux et cancers bronchiques

Ce référentiel, dont l'utilisation s'effectue sur le fondement des principes déontologiques d'exercice personnel de la médecine, a été élaboré par un groupe de travail pluridisciplinaire de professionnels des réseaux régionaux de cancérologie d'Alsace (CAROL), de Bourgogne (ONCOBOURGOGNE), de Champagne-Ardenne (ONCOCHA), de Franche-Comté (ONCOLIE) et de Lorraine (ONCOLOR), en tenant compte des recommandations nationales, et conformément aux données acquises de la science au **17 octobre 2016**.

## 1. Principes généraux

- Les données disponibles dans la littérature concernant la vaccination des patients recevant une chimiothérapie pour tumeurs solides sont peu nombreuses, rendant difficile l'évaluation de la balance bénéfique/risque des vaccins chez ces patients et dans la majorité des cas, les considérations théoriques priment et les recommandations reposent sur des avis d'experts.

### 1.1. Pourquoi vacciner ?

- L'immunodépression induite par la chimiothérapie entraîne un risque accru d'infections et particulièrement d'infections sévères mettant en jeu le pronostic vital. Certaines de ces infections peuvent être prévenues par des vaccins, en particulier dirigés contre le pneumocoque, la grippe. Ces vaccins ont donc un intérêt potentiel chez l'immunodéprimé.
- Certains patients en bon état général porteurs de cancers bronchiques traités par chimiothérapie "au long cours" (cas des chimiothérapies de maintenance par exemple) sont susceptibles de voyager dans des zones à risque (fièvre jaune, choléra, hépatite A...).

### 1.2. Y a-t-il un risque à vacciner ?

- Certaines vaccinations sont susceptibles d'entraîner des maladies vaccinales chez l'immunodéprimé. Il s'agit essentiellement des vaccins vivants qui sont donc **contre-indiqués** chez les patients sous chimiothérapie et pendant les 6 mois qui suivent la chimiothérapie :
  - BCG
  - vaccin contre la rougeole
  - vaccin contre les oreillons
  - vaccin contre la rubéole
  - vaccin contre les rotavirus
  - vaccin contre la fièvre jaune
  - vaccin contre la poliomyélite par voie orale (n'est plus utilisé en France)
  - vaccin contre la varicelle (VARILRIX<sup>®</sup>, VARIVAX<sup>®</sup>)
  - vaccin contre le zona (ZOSTAVAX<sup>®</sup>)
  - vaccin contre la grippe par voie nasale (FLUENZ<sup>®</sup>).
- Télécharger le [tableau récapitulatif](#).

### 1.3. Les vaccins sont-ils efficaces ?

- Le traitement immunosuppresseur entraîne une diminution de l'immunogénicité (baisse du nombre et de la fonctionnalité des lymphocytes T CD4, des Ig M et Ig A), et potentiellement de l'efficacité des vaccins (Mackall, 2000). Cela a été montré pour le vaccin anti-grippal avec un taux de séroconversion inférieur après vaccination chez les patients porteurs de cancers, mais néanmoins une efficacité clinique constatée chez les patients porteurs de cancers vaccinés par rapport aux patients porteurs de cancers non vaccinés permet d'être très en faveur de la vaccination (Beck, 2012).
- Il est probable que l'immunodépression entraîne également une diminution de la durabilité de la réponse vaccinale. Augmenter la dose d'antigène (à la première injection, rappels...), améliorer la présentation de l'antigène (adjuvants, voie intra-dermique) sont des pistes pour améliorer l'immunogénicité.

### 1.4. Quand vacciner ?

- Si possible au moins 10 jours avant la chimiothérapie mais il n'y a pas de contre-indication à vacciner le jour de la chimiothérapie (J0).
- Pour les patients déjà sous chimiothérapie : de préférence entre 2 cures de chimiothérapie. Pas de données

concordantes dans la littérature sur le moment optimal.

- A l'arrêt de la chimiothérapie : attendre au moins 6 mois pour l'administration de vaccins vivants.
- Pour l'ensemble des vaccinations du calendrier vaccinal et compte tenu de la baisse des anticorps lors de la chimiothérapie, au moins une injection de rappel sera effectuée systématiquement  $\geq 3$  mois après l'arrêt de la chimiothérapie. En effet, 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 (pour diphtérie, tétanos, poliomyélite, coqueluche, vaccination antipneumococcique).
- Il n'y a aucune contre-indication à vacciner avec plusieurs vaccins inactivés le même jour.

## 1.5. Quels vaccins ?

- Les vaccins recommandés sont :
  - les vaccins du calendrier vaccinal non vivants
  - les vaccins grippe et pneumocoque (notamment si splénectomie ou irradiation splénique).

## 1.6. Qui vacciner ?

- Le patient, l'entourage du patient et les personnels de santé susceptibles de le prendre en charge.
- L'entourage des personnes immunodéprimées est une source potentielle de transmission d'agents infectieux par voie aérienne ou cutanée. En raison de la moindre immunogénicité des personnes sous chimiothérapies, il est fortement recommandé :

- de **vacciner l'entourage immédiat défini comme toute personne vivant sous le même toit**
- de **vacciner l'entourage susceptible d'être en contact fréquent** ( famille, garde-malade,...).

Cette recommandation s'applique aux vaccinations contre :

- la **rougeole** et par extension contre les **oreillons** et la **rubéole** en vérifiant que la seconde dose soit bien réalisée pour toutes les personnes nées après 1980 selon les recommandations générales
- la **grippe** saisonnière en contre-indiquant la vaccination par le vaccin vivant atténué
- la **varicelle** et le **zona** 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 ou zona, 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).

- de vérifier et mettre à jour si besoin la **vaccination des personnels de santé susceptibles de les prendre en charge.**

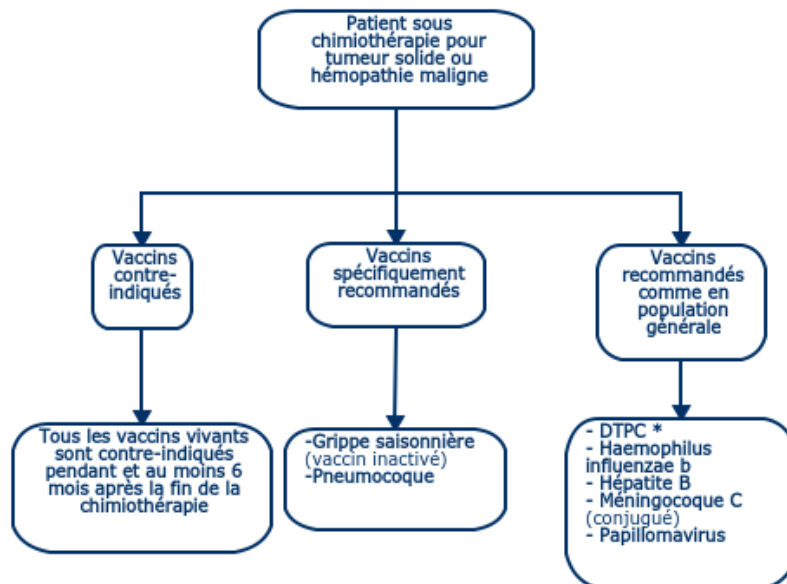
Cette recommandation s'applique aux vaccinations contre :

- la **rougeole** et par extension contre les **oreillons** et la **rubéole** en vérifiant que la seconde dose soit bien réalisée pour toutes les personnes nées après 1980 selon les recommandations générales
- la **coqueluche** : à l'occasion d'un rappel décennal de DTP ou avec un délai minimal de 2 ans par rapport au dernier rappel
- la **grippe** saisonnière
- la **varicelle** et le **zona** en l'absence d'immunisation antérieure et en cas de sérologie négative (en cas de rash ou d'éruption secondaire à la vaccination contre la varicelle ou le zona, 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).

## 1.7. Les vaccins administrés aux personnes sous chimiothérapies sont-ils remboursés ?

- Oui, il s'agit d'une recommandation : ces vaccins sont pris en charge par les caisses d'Assurance Maladie.

## 2. Vaccins spécifiquement recommandés



\* Diphtérie, Tétanos, Poliomyélite, Coqueluche

## 2.1. Vaccin pneumocoque

- L'immunodépression multiplierait le risque d'infection invasive à pneumocoque chez l'adulte immunodéprimé d'un facteur 5 à 23 (Klemets, 2010 ; Kyaw, 2005).
- **Deux vaccins sont disponibles chez l'adulte :**
  - Un vaccin non conjugué 23-valent (PNEUMO 23<sup>®</sup>) couvrant potentiellement environ 75 % des infections invasives à pneumocoque en France. Son immunogénicité est variable en fonction du sérotype. Elle est faible chez les immunodéprimés. Il n'a pas d'effet sur le portage. La protection induite est transitoire (5 ans) sans effet booster au rappel. Il peut induire un état immunitaire réfractaire ("hypospécificité") en cas de répétition des rappels.
  - un vaccin conjugué 13-valent (PREVENAR 13<sup>®</sup>) dont 12 sérotypes sont communs avec PNEUMO 23<sup>®</sup>.
- **Recommandation HCSP 2015 concernant la vaccination anti pneumococcique chez les personnes en cours de chimiothérapie :**
  - Une dose de vaccin conjugué 13-valent (PREVENAR 13<sup>®</sup>) suivie d'une dose de vaccin non conjugué 23-valent (PNEUMO 23<sup>®</sup>) au moins 2 mois après.
  - Rappel ≥ 3 mois après la fin de la chimiothérapie chez les patients présentant des facteurs de risque d'infection sévère à pneumocoque : une dose de vaccin conjugué suivi d'une dose de vaccin non conjugué 23-valent (PNEUMO 23<sup>®</sup>) dans un délai de 2 mois minimum. Cette stratégie permet de couvrir 75 % des souches impliquées dans les infections invasives.
  - Pour les patients ayant reçu antérieurement un vaccin polysidique non conjugué 23-valent (PNEUMO 23<sup>®</sup>), un délai minimum de ≥ 3 ans est recommandé avant de le vacciner avec le vaccin conjugué PREVENAR 13<sup>®</sup> suivi d'une vaccination à ≥ 2 mois par PNEUMO 23<sup>®</sup>, une fois.
  - A ce jour, des données complémentaires sont nécessaires avant de recommander des injections de rappel.

Résumé des caractéristiques du produit PREVENAR 13<sup>®</sup>[cliquer ici](#)

## 2.2. Vaccin grippe

- La couverture vaccinale en oncologie ne dépasse probablement pas 30 % des patients, ce qui est très insuffisant (défaut d'information, doutes sur l'efficacité, méconnaissance des modalités de réalisation pratique...). Ces patients porteurs de cancer sont par ailleurs fréquemment âgés de plus de 65 ans.
- **Recommandation HCSP 2015 concernant la vaccination anti-grippale chez les personnes en cours de**

#### chimiothérapie :

- dès la mise à disposition du vaccin (fin septembre) et jusqu'au pic épidémique, en général janvier-février
- en cours de chimiothérapie et dans les 6 mois suivant l'arrêt de la chimiothérapie
- une revaccination à un mois d'intervalle est recommandée en période endémique chez les patients vaccinés en début de saison et encore sous traitement par chimiothérapie.
- Les thérapies ciblées (anticorps monoclonaux, inhibiteurs de kinase) semblent ne pas avoir d'impact négatif sur la réponse vaccinale concernant la vaccination anti-grippale (Chisholm, 2005 ; Rousseau, 2012).

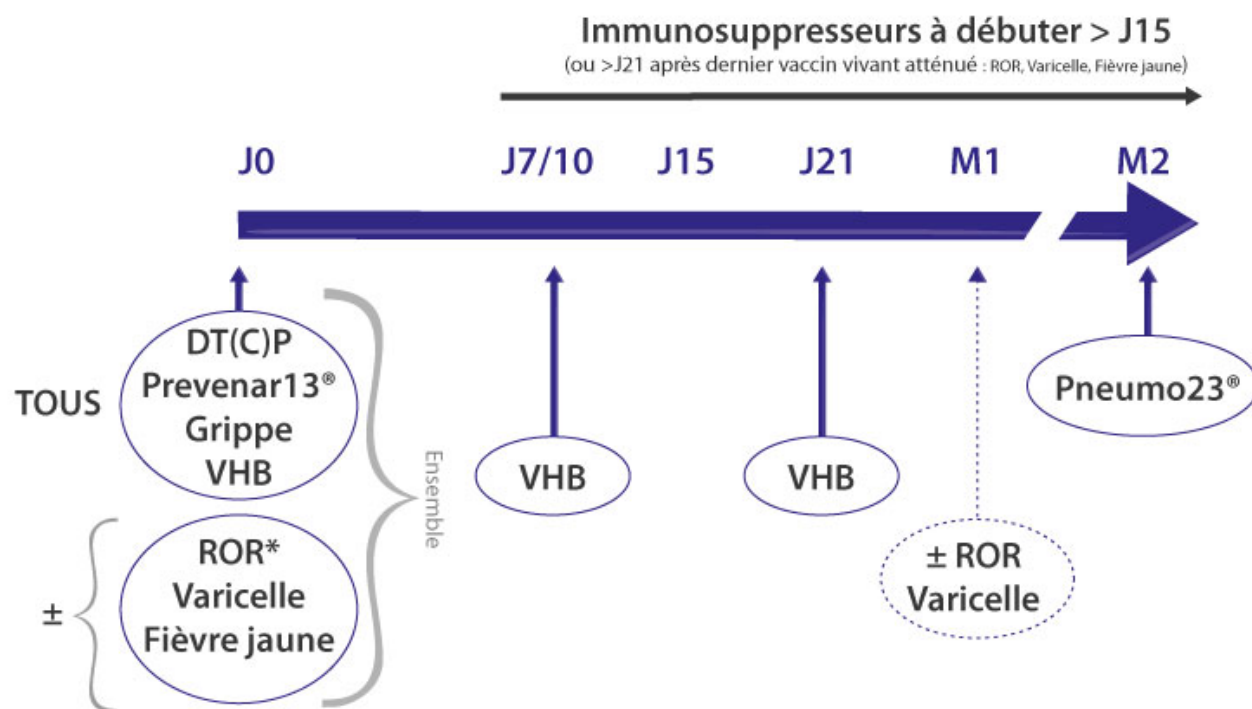
### 2.3. Autres vaccins

- Diphtérie, tétanos, poliomyélite, coqueluche, *Haemophilus influenzae* de type b, méningocoque C conjugué, hépatites A, B, papillomavirus humain n'ont pas d'indication spécifique en cours de chimiothérapie.

## 3. Schéma vaccinal rapide avant traitement immunosuppresseur

(Proposition Département Infectiologie CHU de Dijon 2014)

- Une sérologie est à réaliser avant la chimiothérapie.



#### \*ROR, varicelle, fièvre jaune :

- **ROR** : 1 dose pour :
  - les personnes nées après 1980 et n'ayant pas reçu 2 doses de vaccin (1 ou 2 doses à 1 mois d'intervalle)
  - OU**
  - les personnes nées avant 1980, sans antécédent de rougeole, non vaccinées
  - ET**
  - les personnels de santé ou de la petite enfance.
- **Varicelle** : si pas d'antécédent de varicelle et sérologie de la varicelle négative : 2 doses espacées de 4 à 8 ou 6 à 10 semaines selon le vaccin utilisé.
- **Fièvre jaune** : pour les voyageurs (pour les personnes déjà vaccinées ou originaires de la zone d'endémie, décision après contrôle de la sérologie).

## 4. Autres traitements immunosuppresseurs et biothérapies

- En dehors des chimiothérapies, les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués chez les sujets recevant un **autre type de traitement immunosuppresseur**, une biothérapie et/ou une corticothérapie à dose immunosuppressive.
- Le BCG est contre-indiqué dans tous les cas.
- 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 polysidique non conjugué 23-valent,

après un délai minimum de 2 mois (si âge >2 ans).

- Le rappel diphtérie-tétanos-poliomyélite doit être réalisé tous les 10 ans.
- Après l'arrêt d'un traitement immunosuppresseur (autre qu'une chimiothérapie), 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 3 mois (6 mois après un traitement par rituximab).
  
- En cas de **radiothérapie** incluant la rate dans le champ d'irradiation, les vaccinations doivent être prévues comme dans le cas des patients aspléniques (avis d'expert).
- Pas d'études dans les autres cas de radiothérapie.
- Cependant une modulation des réponses immunitaires de l'hôte est clairement décrite pendant la radiothérapie (Formenti, 2009). Cette immunomodulation induite par la radiothérapie dépendrait de la dose et du mode d'irradiation (fractionnement ou non). Actuellement la majorité des études ont rapporté une stimulation des réponses immunitaires contre la tumeur, ce qui justifie les nombreux essais cliniques de combinaison de la radiothérapie avec l'immunothérapie (Rubner, 2012 ; Gandhi, 2015).
- Néanmoins une immunosuppression systémique transitoire est également décrite durant la radiothérapie (Formenti, 2009) et en l'absence d'évaluation de son impact sur l'efficacité vaccinale, il paraît logique de différer toute vaccination de 3 à 4 semaines après les séances de radiothérapie.
  
- La question concernant les **thérapies ciblées** est plus complexe car il existe plusieurs cibles moléculaires qui en plus peuvent relayer différentes voies cellulaires et métaboliques interconnectées. L'impact de ces traitements sur le système immunitaire ne peut être vu qu'à l'échelle individuelle du médicament ciblant. Ainsi :
  - aucune donnée de la littérature n'a étudié l'effet des TKi de l'EGFR sur les vaccins
  - aucune étude n'a rapporté un impact délétère de ces TKi de l'EGFR sur le système immunitaire dans le cancer bronchique
  - les thérapies ciblées (anticorps monoclonaux, inhibiteurs de kinase) ne semblent pas avoir d'impact négatif sur la réponse vaccinale à la vaccination anti-grippale (Chisholm, 2005 ; Rousseau, 2012).
- En l'absence de contre-indication, ces patients peuvent être vaccinés pendant le traitement selon le calendrier vaccinal décrit ci-dessus.
  
- Concernant les **nouvelles immunothérapies** (nivolumab, pembrolizumab...), nous disposons de peu de données et de recul.
- Des études cliniques méritent d'être conduites car leur action première est immunomodulatrice. Dans l'attente la recommandation est de ne pas vacciner ces patients durant le traitement. Les vaccinations pourront être réalisées 4 semaines après le traitement (en respect de la ½ vie de ces anticorps environ 15 jours).
  
- Il n'y a pas d'argument actuellement pour ne pas vacciner ces patients durant le traitement (vaccins non vivants exclusivement), en particulier pour le **vaccin anti-grippal qui est recommandé, entre deux injections d'immunothérapie.**

## 5. Bibliographie

- Beck CR, McKenzie BC, Hashim AB, Harris RC *et al.*  
Influenza vaccination for immunocompromised patients: systematic review and meta-analysis by etiology.  
[J Infect Dis. 2012;206:1250-9.](#)
- [Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2015.](#)
- Chisholm J, Howe K, Taj M, Zambon M.  
Influenza immunisation in children with solid tumours.  
[Eur J Cancer. 2005;41:2280-7.](#)

- Formenti SC, Demaria S.  
Systemic effects of local radiotherapy.  
[Lancet Oncol. 2009;10:718-26.](#)
- Gandhi S, Schwalm JD, Velianou JL, Natarajan MK *et al.*  
Comparison of Dual-antiplatelet Therapy to Mono-antiplatelet Therapy After Transcatheter Aortic Valve Implantation: Systematic Review and Meta-analysis.  
[Can J Cardiol. 2015;31:775-84.](#)
- HCSP Haut Conseil de la Santé Publique  
Avis du 07/11/2014  
[Vaccinations des personnes immunodéprimées ou aspléniques. Recommandations.](#)
- HCSP Haut Conseil de la Santé Publique  
Avis du 25/04/2013.  
[Recommandations de la vaccination pour les adultes et les enfants âgés de plus de 2 ans à risque d'infection invasive à pneumocoque.](#)
- Klemets P, Lyytikäinen O, Ruutu P, Ollgren J *et al.*  
Risk of invasive pneumococcal infections among working age adults with asthma.  
[Thorax 2010;65:698-702](#)
- Kyaw MH, Rose CE Jr, Fry AM, Singleton JA *et al.*  
The influence of chronic illnesses on the incidence of invasive pneumococcal disease in adults.  
[Infect Dis. 2005 ;192:377-86.](#)
- Mackall CL.  
T-cell immunity following antineoplastic therapy: a review.  
[Stem Cells. 2000; 18: 10-8.](#)
- Référentiels Interrégionaux en Soins Oncologiques de Support.  
AFSOS 20/12/2013  
[Vaccins et chimiothérapies chez l'adulte](#)
- Rousseau B, Loulergue P, Mir O, Krivine A *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.](#)
- Rubner Y, Wunderlich R, Rühle PF, Kulzer L *et al.*  
How does ionizing irradiation contribute to the induction of anti-tumor immunity?  
[Front Oncol. 2012 ;2:75.](#)