

La vaccination des patients atteints de cancer solide

Vaccination in solid cancer patients

Anna Monier⁽¹⁾⁽²⁾
David Tougeron⁽¹⁾⁽³⁾⁽⁴⁾
Blandine Rammaert⁽¹⁾⁽²⁾⁽⁵⁾

¹ Université Poitiers, Faculté de médecine et pharmacie, Poitiers, France

² CHU de Poitiers, Service de médecine interne et maladies infectieuses et tropicales, 2 rue de la Milétrie, CS 90577, 86021 Poitiers cedex, France

³ CHU Poitiers, Service d'hépatogastro-entérologie, Poitiers, France

⁴ CHU Poitiers, Service d'oncologie médicale, Poitiers, France

⁵ INSERM U1070, Poitiers, France

e-mail : <blandine.rammaert.paltrie@univ-poitiers.fr>

Résumé

L'immunogénicité des vaccins chez les patients atteints de cancer sous chimiothérapie (CT) est mal connue. Cependant, il est avéré que la vaccination réduit le risque infectieux chez ces patients notamment de grippe, d'hépatite B et d'infection invasive à pneumocoque. En France, la couverture vaccinale est faible par manque d'information des patients et des médecins (de l'ordre de 30 % chez les patients atteints de cancer pour ces trois vaccins). Des recommandations vaccinales existent pourtant et sont identiques quel que soit le type de tumeur solide (différentes pour les hémopathies). Le calendrier vaccinal doit être mis à jour le plus tôt possible dans la prise en charge oncologique. En plus du calendrier vaccinal de la population générale, le haut conseil de santé publique recommande la vaccination contre le pneumocoque, le virus de l'hépatite B et la grippe idéalement 15 jours avant le début d'une CT ou d'une thérapie ciblée immunosuppressive (comme les inhibiteurs de mTOR), et un rappel de la vaccination contre le dTP-coqueluche acellulaire et l'hépatite B, 3 à 6 mois après la fin du traitement. Les vaccins vivants sont contre-indiqués moins de 15 jours avant la CT, en cours de CT et pendant au moins six mois après l'arrêt de celle-ci du fait du risque de survenue de maladie vaccinale. Pour les autres thérapies ciblées utilisées en monothérapie (par exemple anti-angiogéniques), il n'y a pas de vaccination spécifique à faire. Il n'existe pas encore de recommandation consensuelle pour les patients sous immunothérapie compte tenu de l'arrivée récente de ces traitements. Il est ainsi proposé la mise à jour du calendrier vaccinal standard avant traitement, d'éviter toute vaccination pendant l'immunothérapie et les vaccins vivants atténués restent contre-indiqués.

■ **Mots clés** : vaccination, immunodépression, cancer

Abstract

The immunogenicity of vaccines in patients with cancer under chemotherapy (CT) is poorly understood. However, it has been proven that vaccination reduces the risk of infection, particularly from influenza, hepatitis B and invasive pneumococcal infection. In France, vaccination coverage is low due to lack of patients' and doctors' information (about 30% in patients with cancer for these three vaccines). However, vaccination recommendations exist and are identical regardless of the type of solid tumor (different for hematological diseases). The vaccination schedule should be updated as soon as possible in oncological management. In addition to the general population vaccination schedule, the High Public Health Board recommends vaccination against pneumococcus, hepatitis B virus and influenza ideally 15 days before the start of CT or immunosuppressive targeted therapy (as mTOR inhibitors), and a booster of vaccination against acellular dTP-pertussis and hepatitis B 3 to 6 months after the end of treatment. Live vaccines are contraindicated less than 15 days before CT, during CT and for at least six months after cessation of CT because of the risk of vaccine disease occurrence. For other targeted therapies used as monotherapy

Pour citer cet article : Monier A, Tougeron D, Rammaert B. La vaccination des patients atteints de cancer solide. *Hépatogastro* 2018 ; 25 : 83-90. doi : 10.1684/hpg.2018.1691

HEPATO-GASTRO
et Oncologie digestive

Tirés à part : B. Rammaert

(e.g. anti-angiogenic), there is no specific vaccination. There are still no consensual recommendations for patients on immunotherapies given the recent arrival of these treatments. It is thus proposed to update the standard vaccination schedule before treatment, to avoid any vaccination during immunotherapy and live attenuated vaccines remain contraindicated.

■ **Key words:** vaccination, immunosuppression, cancer

L' utilisation croissante des traitements anti-tumoraux immunosuppresseurs (chimiothérapies et thérapies ciblées immunosuppressives) et/ou immunomodulateurs (immunothérapies) et de corticoïdes (à visée antiémétiques et/ou orexigène) pour le traitement des cancers, associée à l'allongement important de la survie des patients atteints de cancer, a fait émerger une population spécifique atteinte d'immunodépression chronique.

Risques infectieux pour les maladies à prévention vaccinale en cancérologie

Peu d'études sont disponibles sur le risque infectieux des patients atteints de cancer sans prendre en compte l'immunodépression induite par leurs traitements. On note cependant que le risque de sepsis chez les patients atteints de cancer, quelles que soient les thérapies reçues, est 10 fois plus élevé que celui de la population générale, et qu'il est associé à un allongement de la durée de séjour [1]. De plus, ils sont exposés à un risque accru d'infections sévères [2]. Les infections invasives à pneumocoque (IIP) et la grippe sont responsables d'une morbidité et d'une mortalité importante [3]. L'excès de mortalité lié à la grippe chez des patients atteints de cancer hospitalisés est de l'ordre de 11 % à 33 % selon les publications [4], contre environ 10 % toutes populations confondues. Les passages aux urgences et potentielles hospitalisations qui en découlent impactent fortement le système de soins en période épidémique, toutes populations confondues [5]. En ce qui concerne les IIP, leur incidence est de 300,4 pour 100 000 personnes dans la population immunodéprimée contre 8,8 pour 100 000 personnes dans la population générale, avec un risque d'infection multiplié par 5 à 23 selon les études [3].

Il n'y a pas de donnée sur les autres maladies à prévention vaccinale comme la diphtérie, le tétanos et la poliomyélite (dTP) dont la fréquence a nettement diminué depuis plusieurs décennies grâce aux vaccins. Les personnes immunodéprimées sont vulnérables et à risque de complications parfois fatales lors d'une coqueluche qui pourrait sembler banale [6]. Les patients traités par CT standard ont un risque de faire des formes graves de la rougeole (pneumonies, encéphalites) [7]. Celle-ci peut être mortelle chez les immunodéprimés : six des dix décès lors de l'épidémie de 2007 étaient des patients avec une

immunodépression acquise. Les patients traités par CT sont à risque de complications graves de la varicelle et du zona. De plus, ils ont quatre fois plus risque de réactiver une infection par le VZV sous forme de zona que la population générale [6].

Pour le virus de l'hépatite B (VHB), en cas d'infection aiguë, les patients atteints de cancer sous CT ont plus de risque que l'hépatite B devienne chronique : les taux de passage à la chronicité sont de 18-26 %, contre 5-10 % chez l'adulte de plus de 50 ans. Par ailleurs, le taux de réactivation virale chez les porteurs du VHB recevant une CT varie de 14 à 72 % en fonction des études. Chez ces patients, le taux de mortalité imputable au VHB varie de 5 à 52 % selon les études alors qu'il est estimé à 2,2/100 000 dans la population générale française [6]. Les épisodes de réactivation peuvent être asymptomatiques mais aussi se compliquer d'insuffisance hépatocellulaire, voire de décès du patient. Les facteurs favorisant ces épisodes sont liés à l'hôte et au traitement immunosuppresseur.

Il est fréquent que les patients atteints de cancers digestifs présentent une asplénie ou hyposplénie (splénectomie, cirrhose hépatique, radiothérapie ayant la rate dans le champ d'irradiation). Le risque infectieux est alors majeur avec une incapacité à monter une réponse humorale contre les bactéries encapsulées (*Streptococcus pneumoniae*, *Hæmophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*) conduisant à une mortalité plus élevée en cas d'infection (taux de mortalité de 1,3 % en cas de sepsis) Leur incidence annuelle chez les patients splénectomisés est de 1 à 10 % soit 50 à 100 fois plus élevée que dans la population générale [7].

“ Les patients atteints de cancer sont immunodéprimés et à risque d'infections graves voire fatales (5 à 30 % de mortalité pour la grippe, l'hépatite B et le pneumocoque) ”

Intérêt de la vaccination chez les patients atteints de cancer

Certaines infections peuvent être évitées ou être beaucoup moins sévères grâce à la vaccination. Celle-ci permet une réduction du risque de grippe et d'IIP et du nombre

d'hospitalisations chez ces patients à risque. La plupart des études ont été faites sur des populations hétérogènes d'immunodéprimés incluant les patients atteints de cancer. Une étude chez les patients immunodéprimés ou présentant une maladie chronique prédisposant à la survenue d'infections graves et de surinfections a montré que la vaccination contre la grippe prévenait 78 % des décès et 87 % des hospitalisations [8]. Elle diminue de 70 % l'incidence des syndromes grippaux chez les patients atteints de cancer vaccinés en comparaison aux non vaccinés. Il en résulte un moindre retard dans la prise en charge des patients atteints de cancer, avec moins de reports de cures de CT [9].

Concernant le pneumocoque ou le VHB, les données de la littérature sont moins nombreuses sur l'efficacité dans cette population, mais le bénéfice global de la vaccination sur la population générale est présent. Des études supplémentaires sont nécessaires pour quantifier les avantages de la vaccination anti-pneumococcique chez les patients atteints de cancer.

Chez les patients recevant une CT, une thérapie ciblée et/ou une immunothérapie, le degré d'immunosuppression varie avec l'âge, le type de maladie maligne et le protocole de traitement [10]. Les données sur la persistance du déficit immunitaire après arrêt des traitements sont peu nombreuses. La CT induit une déplétion lymphocytaire avec une baisse du nombre et de la fonctionnalité des lymphocytes T CD4+ dès sa mise en route, pendant toute la durée du traitement et persistant les mois suivants l'arrêt du traitement. Le nombre des lymphocytes B est également diminué avec une baisse des IgM et des IgA sans diminution significative des IgG [10, 11]. Le taux absolu de lymphocytes revient à la normale généralement dans les trois mois qui suivent l'arrêt du traitement. La normalisation du taux de lymphocytes B est rapide alors que la normalisation des lymphocytes T CD4+ et CD8+ et des taux d'immunoglobulines est plus longue (six mois) [12, 13].

Il n'existe pas de données sur l'évolution des titres en anticorps au cours de la CT. Cependant, en fin de traitement, un nombre significatif de patients possèdent des titres d'anticorps vaccinaux au-dessous du seuil de protection ou inférieurs aux titres d'anticorps mesurés chez les sujets sains, que la vaccination soit faite bien avant la chimiothérapie ou juste avant [14, 15].

Les immunothérapies et thérapies ciblées visent différentes voies moléculaires, cellulaires et métaboliques qui communiquent entre elles et agissent plus ou moins sur l'immunité. En fonction du traitement, il peut y avoir ou non une modification de la réponse vaccinale, mais les données disponibles sont rares, voire inexistantes, pour les combinaisons thérapeutiques [16]. La radiothérapie module également les réponses immunitaires de l'hôte, avec une possible immunodépression transitoire,

dépendante de la dose, du champ d'irradiation et de son fractionnement [17]. Ces données justifient une revaccination post-chimiothérapie (cf. chapitre *Recommandations vaccinales*).

“ La chimiothérapie induit une déplétion lymphocytaire expliquant les infections et la diminution de la réponse vaccinale ”

Une population insuffisamment vaccinée

En termes de couverture vaccinale, la France a accepté les objectifs de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). La couverture vaccinale doit être supérieure ou égale à 95 % aux âges appropriés pour les maladies à prévention vaccinale sauf pour la grippe (objectif de 75 % dans tous les groupes à risques) [18]. Dans la population générale adulte, les taux de couverture vaccinale sont nettement inférieurs aux objectifs posés, faute de rappels à jour [18, 19]. Par exemple, en 2012, seule la moitié de la population française de plus de 16 ans était à jour de sa vaccination contre le dTP. Les données sont peu nombreuses chez les patients immunodéprimés. On notait des taux de vaccination non optimaux contre les IIP et la grippe, de respectivement 59 % et 49 % [2]. La couverture vaccinale contre le VHB est également insuffisante, avec seulement 55,3 % de la population adulte jeune vaccinée, incluant les sujets immunodéprimés. Les faibles taux de couverture vaccinale contre la rougeole (seulement 80 % des enfants et adultes nés après 1980 ont reçu deux doses de vaccins par rapport à l'objectif des 95 % nécessaires) et autres vaccins vivants atténués, exposent encore plus ces populations à risque, chez qui ils sont contre-indiqués. En 2016, une enquête sur la vaccination des patients atteints de cancer dans un centre français mettait en évidence que depuis le diagnostic de leur cancer, seuls 41,5 % des patients avaient bénéficié d'au moins une vaccination [20]. Les vaccinations contre la grippe et le pneumocoque qui sont recommandées en cours de CT sont rarement faites, même chez les patients de plus de 65 ans. Ces patients sont cependant favorables à la vaccination et demandeurs d'informations de la part de leurs praticiens. L'information faite par le médecin généraliste et les cancérologues est un facteur majeur pour favoriser la vaccination des patients atteints de cancer. Il est nécessaire d'informer sur la vaccination tous les acteurs de la prise en charge du patient atteint de cancer.

“ La couverture vaccinale est faible par manque d'information des patients et des médecins ”

Recommandations vaccinales chez les patients atteints de cancer

L'évaluation de la couverture vaccinale doit se faire au plus tôt dans la prise en charge oncologique avec si possible la mise à jour du calendrier vaccinal avant le début du traitement, en respectant un délai idéal minimum de 15 jours entre la vaccination et le début du traitement [7]. Chez les patients adultes traités par CT pour un cancer solide, les vaccins recommandés sont les vaccins inertes du calendrier vaccinal (dTP, coqueluche, VHB) et les vaccins contre la grippe et le pneumocoque (*tableau 1*). Ils sont remboursés par la sécurité sociale chez ces patients dans le cadre de l'affection de longue durée. Ces données sont également disponibles sur le calendrier vaccinal national publié chaque année par le ministère de la Santé¹.

Les vaccins vivants atténués comme ceux contre les virus de la rougeole, des oreillons et de la rubéole (ROR), de la fièvre jaune, du zona et de la varicelle, sont contre-indiqués en cours de CT et pendant au moins six mois après l'arrêt de celle-ci du fait du risque de survenue de maladie vaccinale (*tableau 2*). Il faut attendre au moins 15 jours avant de débuter une chimiothérapie ou un traitement immunosuppresseur en cas de vaccination par un vaccin vivant atténué. La vaccination contre la varicelle est recommandée à partir de l'âge de 12 ans chez les personnes qui n'ont pas eu la varicelle et ne sont donc pas naturellement immunisées. Il faut être vigilant chez les femmes en âge de procréer, les adultes dans l'entourage proche d'une personne atteinte de varicelle et toute personne non immunisée en contact étroit avec des personnes immunodéprimées, notamment les professionnels de santé.

Parallèlement, le vaccin contre le zona est recommandé chez les personnes de plus de 65 ans. Il contient 14 fois plus de virus inactivé que celui de la varicelle pour relancer l'immunité chez des personnes qui ont déjà rencontré le VZV. Il est indiqué pour diminuer le risque de survenue de zona de 64 % chez les personnes âgées de 60 à 69 ans et de 38 % chez les plus de 70 ans. Il permet également diminuer le risque de douleurs post-zostériennes.

Il est important de connaître le statut immunitaire pour ces différentes maladies des patients avec un cancer qui vont être traités par chimiothérapie en menant un interrogatoire complet, en vérifiant le carnet de vaccination et si nécessaire en réalisant des sérologies. Si la CT ne débute pas dans les 15 jours suivant le début de la prise en charge oncologique, il est primordial de mettre à jour rapidement le calendrier vaccinal et d'attendre deux semaines avant de débuter le traitement. En cas d'urgence thérapeutique

oncologique chez un patient non immun pour la varicelle, le statut immunologique de l'entourage proche doit être vérifié et si nécessaire une vaccination de cet entourage doit être entreprise.












La vaccination par le vaccin grippal inactivé est recommandée chez les sujets âgés de plus de 6 mois, selon un schéma adapté à l'âge, en cours de CT et dans les six mois suivant son arrêt, s'ils correspondent à la période épidémique. Le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) recommande, selon un avis d'expert, une revaccination à un mois d'intervalle en période épidémique chez les patients vaccinés en début de saison et encore sous CT. Ensuite cette vaccination est recommandée tous les ans chez les plus de 65 ans ou en cas de maladie sous-jacente chronique respiratoire, cardiovasculaire, neurologique ou neuromusculaire, dysimmunitaire, métabolique, rénale ou hépatique. Chez l'adulte atteint de cancer, il faut ainsi réaliser une injection annuelle en automne, de préférence quand le taux de lymphocytes est normal.

La vaccination contre les IIP doit être débutée si possible avant le début de la CT, de préférence 15 jours auparavant, avec le vaccin polyosidique conjugué 13-valent (PPV) suivi de l'administration du vaccin polysaccharidique non conjugué 23-valent (PPS) au moins deux mois après pour éviter le risque d'hyporéponse liée aux vaccinations répétées par le PPS. En cas d'oubli à deux mois, il n'y a pas de délai maximal défini dans les recommandations pour cette deuxième injection, qui peut être administrée plus de douze mois après. Cependant, compte tenu de l'élargissement de la couverture sérotypique à 80 % des souches responsables d'IIP chez l'adulte avec le PPV, il est important de respecter ce délai minimal de deux mois entre les deux vaccins. Si le risque d'IIP persiste après la CT, par exemple chez les patients aspléniques ou les insuffisants cardiaques, respiratoires et hépatiques, le PPS doit être renouvelé tous les cinq ans. La vaccination contre le pneumocoque (PPV + PPS) couvre 75 % des souches invasives en France.

Pour le VHB, une sérologie complète (Ag HBs, Ac anti-HBs et anti-HBc) est recommandée avant tout traitement oncologique. Elle permet de dépister les porteurs chroniques à risque de réactivation qui nécessitent alors un avis spécialisé et un traitement anti-VHB. Elle permet également de vérifier le taux d'anticorps et la nécessité de réaliser une vaccination ou un rappel vaccinal. Les patients non immuns sont à vacciner dès que possible, en débutant de préférence 15 jours avant le début de la CT, avec 3 injections selon le schéma M0, M1, M6. Un contrôle des anticorps anti-HBs est recommandé à M7 ainsi qu'à distance de la fin de la CT. Une dose de rappel est nécessaire dès que le taux d'anticorps descend en-dessous du seuil protecteur (10 UI/L). Cette dernière sera réalisée systématiquement chez les personnes à risque selon les recommandations générales (*tableau 2*). On obtient une

¹ http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinations_2018.pdf

Tableau 1. Vaccins inertes (aucun risque de maladie liée au vaccin).

	Avant ou en cours de traitement	Après la fin du traitement
dTP* ± Coqueluche dTP [Revaxis [®]] ou dTPcoqueluche [Repevax [®] ou Boostrix [®]]	Pour tous les patients Une dose de vaccin dTP si dernier rappel > 10 ans + valence coqueluche si contact avec des enfants	Pour tous les patients Une dose de rappel à 
Pneumocoque [Prevenar 13 [®] ou Pneumovax [®]]	Pour tous les patients Schéma de vaccination à 2 doses   (13-valent) + (23-valent)	Pour les patients avec facteur de risque d'infection grave persistants ^P rappel vaccin non conjugué 23-valent 5 ans après
Hépatite B [Engerix B 20 [®] ou GenHevac 20 [®]]	Pour les personnes à risque ^U    + contrôle Ac anti-HBs à M7	Pour les personnes à risque ^U  rappel 1 dose
Méningocoque C [Neisvac [®]]	Pour les patients âgés de moins de 25 ans non vaccinés dans l'enfance 1 dose de vaccin	
Méningocoque ACYW [Nimenrix [®] , Menveo [®]]	Pour les patients aspléniques ou hypospléniques ^S , ou ayant un déficit en complément ou en properdine   + rappel à 5 ans	
Méningocoque B [Bexsero [®]]	Pour les patients aspléniques ou hypospléniques ^S , ou ayant un déficit en complément ou en properdine :  	
Grippe saisonnière ^S	Pour tous les patients et leur entourage proche Une dose de vaccin tous les ans au mieux avant (ou pendant) l'épidémie annuelle Avis d'expert : revaccination à un mois d'intervalle si vaccination réalisée précocement en début de saison épidémique.	
Hépatite A	Mêmes recommandations qu'en population générale	
Papillomavirus	Mêmes recommandations qu'en population générale	

M : mois. *dTP : diphtérie-tétanos-poliomyélite ; dTPCoq : diphtérie-tétanos-poliomyélite + coqueluche. ^P Personnes à risque d'IIP : insuffisance respiratoire chronique, insuffisances cardiaques chroniques et cardiopathies cyanogènes, asthmes sévères sous traitement continu, insuffisance rénale, hépatopathie chronique d'origine alcoolique ou non, diabète non équilibré par le simple régime, brèche ostéoméningée ou implant cochléaire, aspléniques ou hypospléniques (incluant les drépanocytaires majeurs), patients atteints de déficits immunitaires héréditaires, patients infectés par le VIH quel que soit le statut immunologique, patients sous chimiothérapie pour tumeur solide ou hémopathie maligne, transplantés ou en attente de transplantation d'organe solide, greffés de cellules souches hématopoïétiques, patients traités par immunosuppresseurs, biothérapies et/ou corticothérapie pour maladie auto-immune ou inflammatoire chronique, patients atteints de syndrome néphrotique. ^U Personnes à risque d'infection par le VHB définies selon les recommandations de la population générale : nouveau-nés de mère porteuse de l'antigène HBs ; enfants et adultes accueillis dans les institutions psychiatriques ; personnes ayant des relations sexuelles avec des partenaires multiples ; usagers de drogues par voie parentérale ; voyageurs dans les pays de moyenne ou de forte endémie (cf. infra « Recommandations pour les voyageurs ») ; personnes amenées à résider en zones de moyenne ou de forte endémie ; personnes susceptibles de recevoir des transfusions massives et/ou itératives ou des médicaments dérivés du sang (hémophiles, dialysés, insuffisants rénaux...) ; personnes candidates à une greffe d'organe, de tissu ou de cellules ; personnes de l'entourage d'une personne infectée par le virus de l'hépatite B ou d'un porteur chronique de l'antigène HBs (personnes vivant sous le même toit) ; partenaires sexuels d'une personne infectée par le virus de l'hépatite B ou d'un porteur chronique de l'antigène HBs ; personnes détenues qui peuvent cumuler un certain nombre de facteurs d'exposition au virus de l'hépatite B. ^S Asplénie ou hyposplénie qu'elle soit d'origine congénitale (drépanocytose...) ou acquise (splénectomie, irradiation) : vaccination pneumocoque (13 + 23), méningocoque (B + ACYW), Haemophilus influenzae de type b et vaccination antigrippale annuelle.

Tableau 2. Vaccins vivants atténués (contre-indiqués au cours et 6 mois après la fin de la chimiothérapie).

BCG	Non-indiqué chez l'adulte
Rougeole, Oreillons, Rubéole	Adulte non immuns (IgG indétectables) et ≥ 6 mois après la fin du traitement : – si vaccination complète (2 doses) avant traitement : refaire 1 dose – si pas de vaccination antérieure ou 1 seule dose reçue : refaire 2 doses à un mois d'intervalle
Varicelle	Adultes non immuns (IgG indétectables) et ≥ 1 an après la fin du traitement : vaccination par 2 doses à 1 mois d'intervalle
Zona (Zostavax®)	Adultes de 65 à 79 ans et ≥ 6 mois après la fin du traitement : 1 dose
Fièvre jaune	En cas de voyage en zone d'endémie et ≥ 6 mois après la fin du traitement : à adresser en <i>Centre de vaccinations internationales</i>
Grippe (voie nasale)	Contre-indiqué : faire le vaccin injectable (inerte)

bonne réponse vaccinale chez 70 % à 77 % des patients atteints de cancer [6].

Pour le dTP, compte tenu de la baisse des taux d'anticorps induite par la CT, une injection de rappel est recommandée trois mois après l'arrêt de la CT. La valence coqueluche doit être ajoutée, notamment en cas de contact avec des enfants. Il n'est pas nécessaire de réaliser des sérologies pour ces vaccins. Les vaccinations seront ensuite poursuivies selon le calendrier vaccinal de la population générale.

Il n'y a pas aujourd'hui de donnée consensuelle sur le délai de vaccination par rapport à la CT ou à l'utilisation d'immunosuppresseurs qui permettrait d'obtenir une protection vaccinale optimale, lorsque celle-ci n'a pas pu être faite avant le début du traitement [18]. La vaccination chez un patient sous CT semble préférable au milieu de l'intercure et en dehors d'une période de neutropénie. Par exemple, pour la grippe saisonnière, la vaccination est efficace sur le plan immunologique à 93 % si elle est effectuée à distance d'une cure de chimiothérapie (*versus* 57 % si elle est effectuée lors d'une cure de chimiothérapie) [21, 22].

“ **Des recommandations vaccinales précises existent pour les patients sous chimiothérapie, notamment pour l'hépatite B, le pneumocoque et la grippe** ”

Vaccination chez les patients traités par thérapie ciblée et immunothérapie

En cas de traitement par thérapie ciblée ou immunothérapie associée avec de la chimiothérapie cytotoxique, les mêmes recommandations que sous chimiothérapie seule s'appliquent.

Une revue récente de la littérature par un groupe de l'ESCMID (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases) a regroupé les données connues sur le

risque d'infections lors d'immunothérapies et autres thérapies ciblées immunosuppressive (comme les inhibiteurs de mTOR) qui prennent une place croissante en oncologie [16]. Les immunothérapies dirigées contre CTLA-4 (*T-lymphocyte associated antigen 4*) et PD-1/PDL1 (*programmed death 1/ ligand 1*) ne semblent pas augmenter intrinsèquement le risque infectieux, mais ils peuvent induire des effets secondaires auto-immuns qui devront être traités par des immunosuppresseurs (notamment corticoïdes ou anti-TNF), s'ajoutant aux autres traitements déjà reçus contre le cancer. La mise à jour du calendrier vaccinal standard avant traitement est donc de mise. Il faut éviter, dans la mesure du possible, toute vaccination pendant l'immunothérapie. Les vaccins vivants atténués restent contre-indiqués chez les sujets recevant un traitement immunosuppresseur ou immunomodulateur autre qu'une CT, une biothérapie et/ou une corticothérapie à dose immunosuppressive (> 10 mg équivalent prednisone pendant plus de deux semaines). Le délai à respecter pour l'administration d'un vaccin vivant atténué est au minimum de trois mois après l'arrêt de ces traitements. Les thérapies ciblées (anticorps monoclonaux, inhibiteurs de kinase, inhibiteurs de mTOR) ne semblent pas avoir d'impact négatif sur la réponse vaccinale à la vaccination antigrippale [23].

“ **Il faut éviter, dans la mesure du possible, toute vaccination pendant une immunothérapie** ”

Autres situations particulières et recommandations pour l'entourage

Chez les patients aspléniques ou hypospléniques, d'origine congénitale (drépanocytose par exemple) ou acquise (splénectomie, embolisation, irradiation), les vaccins

recommandés en plus du calendrier vaccinal de la population générale sont ceux contre la grippe, les IIP, les infections invasives à méningocoques (vaccins anti-méningocoque B et ACYW) et les infections à *Hæmophilus influenzae* de type b. En cas de splénectomie programmée, il est recommandé de faire ces vaccins au moins deux semaines avant. Sinon, la vaccination sera effectuée au minimum deux semaines après.

“ Chez les patients aspléniques ou hypospléniques (splénectomie, embolisation, irradiation), les vaccins contre la grippe, le pneumocoque, les méningocoques B et ACYW et *Hæmophilus influenzae* de type b sont recommandés ”

En cas d'exposition chez un patient sous chimiothérapie non vacciné contre le VHB, le virus de l'hépatite A (VHA), la rage, le tétanos, le méningocoque, la coqueluche, la varicelle ou la rougeole, un avis spécialisé auprès d'un infectiologue doit être pris afin de discuter d'une antibiothérapie, d'antiviraux, d'une vaccination ou d'une immunoprophylaxie passive par immunoglobulines intraveineuse selon les contre-indications vaccinales [24].

En raison des incertitudes sur l'efficacité de la vaccination chez les patients sous chimiothérapie, il est fortement recommandé de mettre à jour les vaccinations de l'entourage immédiat selon les recommandations vaccinales de la population générale. Il est défini comme toute personne vivant sous le même toit ou susceptible d'assurer la garde du patient. Il est également indispensable de mettre à jour la vaccination des personnels de santé susceptibles de les prendre en charge. Cela s'applique notamment à la vaccination ROR, à la coqueluche, la grippe saisonnière, le VHB et la varicelle. Il est à noter que le vaccin vivant antigrippal reste contre-indiqué dans l'entourage d'une personne immunodéprimée du fait du risque potentiel de transmission du virus vaccinal. Pour le vaccin contre la varicelle, il est à réaliser en l'absence d'immunisation antérieure de l'entourage et en cas de sérologie négative chez le patient. Il faudra veiller à éviter le contact avec la personne récemment vaccinée si celle-ci développe des lésions cutanées de varicelle.

Les patients immunodéprimés souhaitant voyager à l'étranger doivent se référer à leurs médecins spécialistes concernant leurs traitements et le risque encouru en fonction de leur maladie. Au cas par cas, les indications de vaccination doivent être discutées en consultation de médecine des voyages et s'accompagner d'une éducation globale sur les risques en cours de voyage (paludisme, lutte contre le péril fécal) [6].

Il est nécessaire d'agir pour améliorer l'information des médecins et des patients immunodéprimés par les

Take home messages

- Il existe une augmentation de la mortalité et de la morbidité des infections chez les patients atteints de cancer du fait de leur immunodépression secondaire au traitement et/ou à la maladie.
- Les vaccins contre le pneumocoque, l'hépatite B et la grippe doivent être administrés à tous les patients atteints de cancer avant de débiter le traitement et le calendrier vaccinal de la population générale mis à jour.
- Les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués en cours de chimiothérapie et pendant au moins six mois après l'arrêt de celle-ci du fait du risque de survenue de maladie vaccinale.
- Chez les patients aspléniques ou hypospléniques (splénectomie, embolisation, irradiation), les vaccins contre la grippe, le pneumocoque, les méningocoques B et ACYW et *Haemophilus influenzae* de type b sont recommandés.
- Il faut insister sur la vaccination de l'entourage et des professionnels de santé pour protéger les patients immunodéprimés.
- Certaines vaccinations sont à refaire après la fin de la chimiothérapie compte tenu du risque de perte des anticorps (ROR notamment).
- L'information du patient et du médecin traitant par le spécialiste est à développer pour augmenter la couverture vaccinale, encore trop faible dans cette population.

traitements anti-cancéreux, concernant l'efficacité, l'innocuité et l'intérêt de la vaccination. Aucune publication ne fait état d'effets indésirables graves liés au vaccin dans la population de patients sous chimiothérapie. Pour la pratique clinique, il semble primordial de favoriser l'implication du médecin traitant dans cette démarche [20]. Pourtant considérés comme le pivot des pratiques de prévention, les médecins généralistes ne vaccinent pas systématiquement leurs patients sous CT selon les recommandations [25]. La couverture vaccinale pourrait être augmentée en améliorant la communication avec le cancérologue. Différents outils peuvent être mis à disposition dans les services d'oncologie pour former les médecins et informer les patients : campagnes d'information, calendrier vaccinal ajouté aux courriers avec les recommandations spécifiques pour les patients sous chimiothérapie ou aux dossiers communicants de cancérologie (DCC).

Liens d'intérêts : BR a reçu des honoraires de conférencier ou consultant par MSD, Basilea, Gilead, Astellas et des invitations en congrès par Pfizer et MSD. DT a reçu des honoraires comme conférencier ou consultant par Merck KGaA, Sanofi, Servier, Roche, Amgen, Merck Sharp & Dohme Corp. et Bristol-Myers Squibb et des invitations en congrès par Sanofi, Roche, Amgen, Servier et Bristol-Myers Squibb. AM déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article. ■

Références

Les références importantes apparaissent en gras.

- 1. Taccone FS, Artigas AA, Sprung CL, Moreno R, Sakr Y, Vincent J-L. Characteristics and outcomes of cancer patients in European ICUs. *Crit Care Lond Engl* 2009 ; 13 (1) : R15.**
- 2. Loubet P, Kernéis S, Groh M, et al. Attitude, knowledge and factors associated with influenza and pneumococcal vaccine uptake in a large cohort of patients with secondary immune deficiency. *Vaccine* 2015 ; 33 (31) : 3703-8.**
- 3. Mauskopf J, Klesse M, Lee S, Herrera-Taracena G. The burden of influenza complications in different high-risk groups : a targeted literature review. *J Med Econ* 2013 ; 16 (2) : 264-77.**
- 4. Kunisaki KM, Janoff EN. Influenza in immunosuppressed populations : a review of infection frequency, morbidity, mortality, and vaccine responses. *Lancet Infect Dis* 2009 ; 9 (8) : 493-504.**
- 5. Équipes de surveillance de la grippe. Surveillance épidémiologique et virologique de la grippe en France. *Bull Épidemiol Hebd* 2013 ; 32 : 394-401.**
- 6. Ariza-Heredia EJ, Chemaly RF. Practical review of immunizations in adult patients with cancer. *Hum Vaccines Immunother* 2015 ; 11 (11) : 2606-14.**
- 7. HCSP. Vaccination des personnes immunodéprimées ou aspléniques. Recommandations actualisées. [Internet]. Paris : Haut Conseil de la Santé Publique ; 2014 nov [cité 21 févr 2018]. Disponible sur : <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=504>.**
- 8. Hak E, Buskens E, van Essen GA, de Bakker DH, Grobbee DE, Tacken MAJB, et al. Clinical effectiveness of influenza vaccination in persons younger than 65 years with high-risk medical conditions : the PRISMA study. *Arch Intern Med* 2005 ; 165 (3) : 274-80.**
- 9. Beck CR, McKenzie BC, Hashim AB, Harris RC, University of Nottingham Influenza and the ImmunoCompromised (UNIC) Study Group, Nguyen-Van-Tam JS. Influenza vaccination for immunocompromised patients: Systematic review and meta-analysis by etiology. *J Infect Dis* 2012 ; 206 (8) : 1250-9.**
- 10. Mackall CL. T-cell immunodeficiency following cytotoxic antineoplastic therapy: A review. *Stem Cells Dayt Ohio* 2000 ; 18 (1) : 10-8.**
- 11. Komada Y, Zhang SL, Zhou YW, et al. Cellular immunosuppression in children with acute lymphoblastic leukemia : effect of consolidation chemotherapy. *Cancer Immunol Immunother Cll* 1992 ; 35 (4) : 271-6.**
- 12. Mackall CL, Fleisher TA, Brown MR, et al. Distinctions between CD8+ and CD4+ T-cell regenerative pathways result in prolonged T-cell subset imbalance after intensive chemotherapy. *Blood* 1997 ; 89 (10) : 3700-7.**
- 13. Ek T, Mellander L, Andersson B, Abrahamsson J. Immune reconstitution after childhood acute lymphoblastic leukemia is most severely affected in the high risk group. *Pediatr Blood Cancer* 2005 ; 44 (5) : 461-8.**
- 14. Zignol M, Peracchi M, Tridello G, et al. Assessment of humoral immunity to poliomyelitis, tetanus, hepatitis B, measles, rubella, and mumps in children after chemotherapy. *Cancer* 2004 ; 101 (3) : 635-41.**
- 15. Pollyea DA, Brown JMY, Horning SJ. Utility of influenza vaccination for oncology patients. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 (14) : 2481-90.**
- 16. Redelman-Sidi G, Michielin O, Cervera C, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies : an infectious diseases perspective (Immune checkpoint inhibitors, cell adhesion inhibitors, sphingosine-1-phosphate receptor modulators and proteasome inhibitors). *Clin Microbiol Infect* 2018 ; 24 (Suppl. 2) : S95-107.**
- 17. Formenti SC, Demaria S. Systemic effects of local radiotherapy. *The Lancet Oncology* 2009 ; 10 (7) : 718-26.**
- 18. Morini M, de Varax A, Letellier M, ALCIMED. Etude de la politique vaccinale de la France : Bilan et enjeux. Rapport d'office parlementaire (2007) [Internet]. [cité 28 juin 2016]. Disponible sur : <https://www.senat.fr/rap/r06-476/r06-47617.html>.**
- 19. Vaux S, Van Cauteren D, Guthmann J-P, et al. Influenza vaccination coverage against seasonal and pandemic influenza and their determinants in France : a cross-sectional survey. *BMC Public Health* 2011 ; 11 : 30.**
- 20. Anna Monier - Enquête sur la vaccination du patient atteint de cancer en onco-hématologie - Thèses - Les thèses en ligne de l'Université de Poitiers [Internet]. [cité 15 mars 2018]. Disponible sur : <http://petite.univ-poitiers.fr/notice/view/58256>.**
- 21. Waqar SN, Boehmer L, Morgensztern D, et al. Immunogenicity of Influenza Vaccination in Patients With Cancer. *Am J Clin Oncol* 2018 ; 41 (3) : 248-53.**
- 22. Keam B, Kim M-K, Choi Y, et al. Optimal timing of influenza vaccination during 3-week cytotoxic chemotherapy cycles. *Cancer* 2017 ; 123 (5) : 841-8.**
- 23. Rousseau B, Loulguere P, Mir O, et al. Immunogenicity and safety of the influenza A H1N1v 2009 vaccine in cancer patients treated with cytotoxic chemotherapy and/or targeted therapy: the VACANCE study. *Ann Oncol* 2012 ; 23 (2) : 450-7.**
- 24. HCSP. Guide pour l'immunisation en post-exposition: Vaccination et immunoglobulines [Internet]. Paris : Haut Conseil de la Santé Publique ; 2016 janv. [cité 13 mars 2018]. Disponible sur : <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=548>.**
- 25. Glavier M. Vaccination des patients atteints de cancer sous chimiothérapie : enquête de pratique auprès des médecins généralistes - Thèses - Les thèses en ligne de l'Université de Poitiers [Internet]. [cité 15 mars 2018] Disponible sur : <http://petite.univ-poitiers.fr/>.**