

Bulletin d' INFORMATION du MEDICAMENT et de PHARMACOVIGILANCE

CRIM Rennes - CRIM Rennes -

N° 72 JUILLET - AOUT 1997

- CRIM Rennes - CRIM Rennes

ISSN N° 1169 - 8772

Immunothérapie 5 : Terrains particuliers 1ère Partie Vaccinations des personnes atteintes par le VIH

La vaccination chez les personnes atteintes par le Virus de l'Immunodéficience Humaine est controversée. Schématiquement, elle est :

- contre indiquée avec les vaccins vivants
- possible avec les vaccins inactivés.

Elle est pratiquée avec précaution car son administration peut entraîner des complications vaccinales ou une augmentation de la réplication du VIH. Son efficacité peut aussi être diminuée par réduction de la production des anticorps ou de la durée de l'effet protecteur. On évite, de préférence, toute vaccination quand le taux de lymphocytes CD4 est inférieur à $200/\text{mm}^3$ et/ou quand la charge virale est élevée. Toutefois les observations récentes sur la trithérapie pourraient modifier ces comportements vaccinaux.

Modification de l'immunologie des vaccins au cours de l'infection par le VIH.

Les affections comportant une immunodépression entraînent une diminution de la réponse à une stimulation par un antigène vaccinal. Chez un hôte sain, les vaccins induisent l'activation et la différenciation des lymphocytes (λ) T et B et le développement d'une réponse immunitaire dirigée contre l'agent pathogène. L'activation cellulaire T conduit, entre autres, à la production de λ T CD4, sécréteurs de lymphokines responsables d'une cytotoxicité. L'infection par le VIH, en provoquant une immunodépression par déplétion en λ T CD4, affecte ce mécanisme (1,2). Ceux-ci fournissent le récepteur du VIH, et leur activation pourrait donc entraîner une augmentation de la réplication du VIH.

La vaccination des enfants est généralement recommandée.

Les enfants contaminés par le VIH sont sensibles aux infections - y compris celles qui peuvent être prévenues par la vaccination - mais ils peuvent connaître une réponse insuffisante aux vaccins. Le calendrier vaccinal classique peut être respecté à l'exception de quelques recommandations particulières.

Le BCG est un vaccin vivant et son administration à des enfants infectés par le VIH est associée à une faible augmentation du risque de dissémination du bacille de Calmette-Guérin (3). Dans les pays industrialisés, son utilisation n'est pas recommandée, sauf chez les nouveaux nés ou les enfants exposés de manière inévitable à un fort risque de contracter la tuberculose (4, 5). En revanche, dans les pays en développement, les méthodes de diagnostic du VIH à la naissance ne sont pas toujours disponibles. Le BCG est alors indiqué, pour tous les enfants, dans les régions de forte prévalence de la tuberculose (6).

Le vaccin contre l'hépatite B est indiqué chez les enfants atteints par le VIH (7). La réponse immunitaire peut être diminuée ainsi que la durée de protection (10). Il est donc recommandé de contrôler le titre d'anticorps anti-HBs obtenu après vaccination. On ne sait pas aujourd'hui si augmenter les posologies de vaccin conduit à une meilleure efficacité. Chez des enfants nés de mère porteuse de l'antigène de surface HBs, la vaccination anti-hépatite B doit être pratiquée selon le schéma

Comité de Rédaction : M. LE DUFF, P. ZAMPARUTTI - Centre Régional d'Information du Médicament C. H. U. RENNES
H. ALLAIN, C. BENETON - Centre Régional de Pharmacovigilance RENNES.

Adresser les correspondances à : Bulletin d'Information du Médicament - C. R. I. M. - C. H. U. HOTEL-DIEU
2 rue de l'Hôtel-Dieu - 35033 RENNES CEDEX 9 ☎ 02.99.87.34.07 FAX 02.99.87.34.08

Ligne directe : Demandes de Renseignements C. R. I. M. ☎ 02.99.87.34.10

Ont aussi participé à la préparation de ce numéro : C. ARVIEUX Infectiologue et B. GENETET Immunologiste ; CHU RENNES

Tableau I : Vaccinations usuelles des personnes atteintes par le VIH (1 à 23).

	BCG	DT Coq Polio associés	DT Polio associés	T	Coq	Polio inj	Polio oral	Hib D T Coq Polio associés	Hib	Hep B	Ro O Ru associés	Ro	O	Ru	Grippe	Pneumo	Varicelle
Enfant	CI*	R	R	R	R	R	CI	R	R	R*	R*	R*	R*	P*	R*	CI*	
Adulte	CI	-	P	R	-	R	CI	-	P*	R*	CI	P	P	CI	P*	R*	CI

* : voir commentaires dans le texte

P : Possible R : Recommandé CI : Contre Indiqué

Vaccins vivants atténués :

BCG : Bacille Calmette-Guérin
Ro : Rougeole ; O : Oreillons ; Ru : Rubéole
Varicelle
Polio oral

Vaccins inactivés ou anatoxines :

D : Diphtérie ; T : Tétanos ; Coq : Coqueluche
Hep B : Hépatite B ;
Hib : *Haemophilus influenzae b* ; Pneumo : Pneumocoque
Grippe ; Polio injectable

simplifié : à la naissance, puis 1er et 6ème mois. En plus, on injecte 100 UI d'immunoglobulines anti-HBs dans les 12 heures suivant la naissance, dans un site corporel différent (5, 21).

Bien que le vaccin contre la rougeole, les oreillons, la rubéole soit un vaccin vivant atténué, son utilisation est recommandée (4, 11, 21). On a montré que la réponse antigénique à la vaccination contre la rougeole, habituellement pratiquée à partir de 12 mois serait plus efficace si on la pratique entre 6 et 11 mois (12). Le vaccin contre la rougeole est contre-indiqué lors de déficit immunitaire sévère ($CD4 < 100/mm^3$) (21).

La vaccination contre la grippe des enfants VIH+, symptomatiques ou non, est recommandée dans certains pays. Néanmoins, son efficacité semble faible chez les enfants au stade SIDA pour lesquels elle ne serait plus conseillée (13). Compte tenu de la faible morbidité liée à la grippe dans le cadre de l'infection à VIH, et du risque potentiel du vaccin sur l'induction de la réplication virale, elle n'est pas recommandée en France (14, 15, 16, 21).

L'efficacité du vaccin contre le pneumocoque est faible à nulle chez les nourrissons de moins de 2 ans. La vaccination est recommandée chez tous les enfants VIH+ de plus de 2 ans (17, 18). Chez certains patients, on a noté une augmentation transitoire de la charge virale après vaccination (19).

Le vaccin contre la varicelle est contre-indiqué compte tenu de la probable persistance de la source vaccinale, et de sa possible résurgence sous forme disséminée ou de zona (21, 23). On préférera le vaccin inactivé injectable contre la polio au vaccin oral qui est un vaccin vivant atténué.

Vacciner aussi les adultes

On retrouve chez les adultes et les enfants VIH+ les mêmes principes généraux. Il existe néanmoins des différences d'attitudes, liées à la prévalence infantile de certaines maladies, ainsi qu'à certains aspects de l'état de séropositivité.

La réponse obtenue après vaccination par le vaccin Hib chez les adultes HIV+ est plus faible que dans la population générale. Bien que la fréquence des infections à *Haemophilus influenzae* soit supérieure chez les personnes adultes atteintes par le VIH, elle reste faible et seulement 30 % sont dues au type b. La vaccination peut s'effectuer après évaluation du risque de contracter la maladie par le patient rapporté à la faible efficacité du vaccin (20). En France, elle n'est pas recommandée (21).

Le vaccin contre l'hépatite B peut être indiqué dans la population susceptible (30-40 % des personnes atteintes par le VIH). Il est recommandé de contrôler les taux d'anticorps AntiHBs après vaccination (21, 22).

La vaccination contre la grippe est recommandée aux Etats-Unis. L'augmentation transitoire de la charge virale est possible et les effets du vaccin ne sont pas connus lorsque l'immunodépression est sévère (4, 20).

Quant à la vaccination contre le pneumocoque, elle est recommandée aux Etats-Unis et en Grande-Bretagne, chez le sujet infecté par le VIH à un stade précoce. En France, elle est recommandée chez les splénectomisés ou les toxicomanes IV (chez ces derniers, lorsque l'immunodépression est peu marquée et la charge virale faible) (20).

Vaccination des voyageurs et professionnels

Les voyageurs atteints par le VIH peuvent être plus sévèrement ou plus fréquemment touchés par des infections endémiques. Il existe peu de données concernant l'efficacité et la tolérance des vaccins spécifiquement utilisés contre ces maladies. On applique donc les mêmes recommandations et précautions que pour la population générale pour les vaccins inactivés ou anatoxines suivants: la leptospirose, la fièvre typhoïde, l'encéphalite japonaise ou à tiques, le méningocoque, l'hépatite A et la diphtérie, sachant qu'une immunodépression sévère diminue l'efficacité de ceux-ci (4, 5, 24, 25).

En ce qui concerne le vaccin inactivé contre la **rage**, le contrôle sérologique est indispensable chez l'immunodéprimé en post exposition. On associe aussi des immunoglobulines spécifiques à cette vaccination, lorsqu'elle est pratiquée après morsure (5).

Le vaccin contre la **fièvre jaune** est un vaccin vivant atténué qui peut être pratiqué lorsque le déficit immunitaire n'est pas trop prononcé (5). Lorsque le taux de lymphocytes CD4 est inférieur à 200, il faut éviter de vacciner. Un certificat de contre-indication peut être établi. Celui-ci n'est pas accepté par tous les pays (21).

**Patrick ZAMPARUTTI, Pharmacien
C.H.U. RENNES**

REFERENCES :

- 1- TRON F. Rev Prat (mono) 1995 ; 45 (12) : 1478-83.
- 2- KODA KIMBLE M. A. et YOUNG L. Applied Therapeutics. The clinical use of drugs ; 6^e Ed. Vancouver WA ; 1995.

- 3- O'BRIEN K. et al; Pediatrics 1995 ; 95 (3) : 414-18.
- 4- Immunization of Immunocompromised persons. 1993 ACIP Recommendations in Micromedex®, Inc 1997, vol 92.
- 5- Guide des Vaccinations. Direction Générale de la Santé, Comité Technique des vaccinations. Ed. 1995.
- 6- FELTEN M. et al. Trop Med Parasitol 1995 ; 46 : 69-71.
- 7- KAPLAN J. et al; Clin Infect Dis 1995 ; 21 (suppl; 1) : S12-31.
- 8- RUTSEIN R. et al. Arch Pediatr Adolesc Med 1996 ; 150 : 838-41.
- 9- GIBB D. et al. Pediatr Infect Dis J 1996 ; 15 (12) : 1097-1101.
- 10- ZUCOTTI G. et al. J Pediatr 1994 ; 125 : 70-2.
- 11- FRENKEL L. et al. Arch Pediatr Adolesc Med 1994 ; 148 : 57-60.
- 12- ARPADI S. et al. Pediatrics 1996 ; 97 : 653-657.
- 13- LYALL E. et al. Arch Dis Child 1997 ; 76 : 215-18.
- 14- GLESBY M. et al. J Infect Dis 1996 ; 174 (6) : 1332-6.
- 15- RAMILO O. et al. Pediatr Infect Dis J 1996 ; 15 (3) : 197-203.
- 16- JACKSON C. et al. Pediatr Infect Dis J 1997 ; 16 (2) : 200-4.
- 17- KING J. et al. Pediatrics 1997 ; 99 : 575-580.
- 18- KELLER D. et al. Clin Infect Dis 1995 ; 21 (Suppl 1) : S77-83.
- 19- BRICHACEK B. et al. J Infect Dis 1996 ; 174 (6) : 1191-1199.
- 20- PAU A. et al. Pharmacotherapy 1996 ; 16 (2) : 163-170.
- 21- DORMONT J. Prise en charge des personnes atteintes par le VIH. Rapport 1996 ; Médecine-Sciences Flammarion p. 74-79.
- 22- BRANSON B. Clin Infect Dis 1995 ; 20 (Suppl 1) : S3-22.
- 23- CAT L. et al. Ann Pharmacotherapy 1996 ; 30 : 181-4.
- 24- BODSWORTH N. et al. AIDS 1997 ; 11 : 747-9.
- 25- RUFF T. et al. MJA 1996 ; 165 : 43-45.

Immunothérapie 5 : Terrains particuliers - 2^{ème} Partie

Revaccination nécessaire après une Greffe de Moelle Osseuse (GMO)

Les patients qui subissent une GMO sont sévèrement immunodéprimés dans la période post opératoire immédiate. La récupération d'une fonction immunitaire normale peut prendre plusieurs mois en cas de réaction du greffon contre l'hôte. Ces patients ont un risque accru d'infection et l'efficacité de la vaccination est souvent réduite. Par ailleurs, ils perdent plus ou moins leur immunité anti polio, tétanos, diphtérie, rougeole (1, 2). La (re)vaccination est un sujet encore débattu mais des recommandations ont néanmoins été émises (2, 3, 4). En règle générale, les vaccins tués ou polysaccharidiques ne présentent pas de risque supplémentaire. En l'absence de données, les vaccins vivants sont contre-indiqués dans la période d'immunodépression. On vaccine de préférence après, plutôt qu'avant la greffe pour une meilleure efficacité.

La (re)vaccination contre la **diphtérie**, le **tétanos** et la **polio** (avec le vaccin inactivé pour cette dernière) est recommandée 12 mois après la GMO, selon le schéma habituel d'injections. Lors de réaction greffon contre hôte, il a été recommandé de répéter 3 fois le schéma vaccinal à 12, 24 et 36 mois après la GMO (soit 9 doses au total). La vaccination contre **H. influenzae b** est recommandée 4 à 6 mois après la GMO selon le schéma habituel. Celle contre l'**hépatite B** est recommandée dans les pays où elle est habituellement pratiquée, mais seulement 12 à 24 mois après la GMO. On a montré qu'une vaccination anti hépatite B avant la greffe pouvait conférer une immunité, qui dure plusieurs semaines, couvrant ainsi la période où le risque est le plus élevé (5). La vaccination du donneur pourrait aussi être utile (6).

La vaccination contre les **oreillons**, la **rougeole** et la **rubéole** pourrait être efficace et sans danger lorsqu'elle est pratiquée 2 ans après la GMO, si le patient n'est plus immunodéprimé.

La vaccination contre la **grippe** est recommandée les deux premières années suivant la GMO, puis annuellement chez les patients ayant des complications pulmonaires ou une réaction greffon contre hôte. Elle peut être pratiquée 6 mois après la greffe (en cas d'épidémie). La vaccination contre le **pneumocoque** est recommandée mais son efficacité est incertaine. Elle peut être pratiquée 7 mois après la GMO, suivie d'un rappel 2 ans après la greffe. L'antibio-prophylaxie est néanmoins conseillée, bien que son efficacité ne soit pas démontrée.

Vaccination et affection malignes : des précautions lors d'immunodépression sévère

Une immunodépression sévère est souvent présente lors d'affection maligne (leucémie, lymphome...) provoquée par la maladie elle-même ou les traitements associés (voir Bull CRIM 1997 ; 70). Il s'en suit un risque d'infection accru. L'efficacité de la vaccination peut être diminuée, ainsi que sa tolérance, notamment pour les vaccins vivants qui sont généralement contre-indiqués.

L'utilisation du vaccin **oral** contre la **polio** est contre-indiquée pour le patient ainsi que pour son entourage. En revanche, le **ROR** est contre-indiqué pour le patient mais peut être utilisé pour son entourage. Les vaccinations contre la **grippe** et le **pneumocoque** sont recommandées.

Tableau I : Vaccinations usuelles lors d'affections particulières (1 à 12)

Enfant	BCG	DT Coq Polio associés	DT Polio associés	T	Coq	Polio inj	Polio oral	Hib DT Coq Polio associés	Hib	Hep B	Ro O Ru associés	Ro	O	Ru	Grippe	Pneumo	Méningo
Asplénie	R	P	R	P	P	P	P	R*	R*	R	R	P	P	P	R*	R*	P*
GMO	CI*/P	P*	R*	P*	P*	P*	CI	R*	R*	R*	R*/CI	P*/CI	P*/CI	P*/CI	R*	R*	P
Autres terrains	R	P	R	P	P	P	P	R	P	R*	R	P	P	P	R	R	P

Adulte	BCG	DT Coq Polio associés	DT Polio associés	T	Coq	Polio inj	Polio oral	Hib DT Coq Polio associés	Hib	Hep B	Ro O Ru associés	Ro	O	Ru	Grippe	Pneumo	Méningo
Asplénie	P	-	P	R	-	R	P	-	R*	R	P	P	P	R*	R*	R*	P*
GMO	CI*/P	-	R*	R	-	R	CI	-	R	R	P*/CI	P*/CI	P*/CI	P*/CI	R*	R*	P
Autres terrains	P	-	P	R	-	R	P	-	P	R*	P	P	P	R*	R*	R*	P

* : voir commentaires dans le texte (a) : Pour les femmes non vaccinées jusqu'à l'âge de 45 ans.

GMO : Greffe de Moelle Osseuse Autres terrains : Pathologie chronique respiratoire, cardiaque, métabolique, cirrhose alcoolique

P : Possible R : Recommandé CI : Contre Indiqué

Vaccins vivants atténués :

BCG : Bacille Calmette-Guerin
Ro : Rougeole ; O : Oreillons ; Ru : Rubéole
Varicelle
Polio oral

Vaccins inactivés ou anatoxines :

D : Diphtérie ; T : Tétanos ; Coq : Coqueluche
Hep B : Hépatite B ; Grippe ; Polio injectable
Hib : *Haemophilus influenzae b* ; Pneumo : Pneumocoque
Méningo : Méningocoque

D'autres vaccinations pour les aspléniques

L'asplénie seule n'est pas une contre-indication à la vaccination qui peut être normalement pratiquée, chez les enfants et les adultes (7). Par ailleurs, les sujets aspléniques ont une plus grande susceptibilité aux infections provoquées par le pneumocoque, le méningocoque ou *Haemophilus influenzae b*.

En cas de splénectomie, il est recommandé d'administrer le vaccin contre le pneumocoque deux semaines avant l'intervention, ou si cela n'est pas praticable, le plus tôt possible après l'intervention. Le rappel est conseillé tous les 3 ans (8). Il est habituel d'associer une prophylaxie par la pénicilline. L'efficacité du vaccin est faible à nulle chez les nourrissons de moins de 2 ans.

Aux Etats-Unis, le vaccin contre le méningocoque est recommandé chez les aspléniques (adultes et enfants de plus de 2 ans) (9). Au Royaume Uni, les infections à méningocoque sont principalement dues au type B, alors que le vaccin actuel ne couvre que les types A et C. Il n'est recommandé que pour les personnes se rendant dans les régions endémiques (8). En France, près de 50 % des infections sont dues au type B et il n'existe pas de recommandations officielles de vaccination (7).

La vaccination contre *Haemophilus influenzae b* est recommandée chez les personnes qui n'auraient pas déjà été vaccinées (7, 9, 10).

Le vaccin contre la grippe est recommandé annuellement (7).

Autres terrains particuliers (8, 9)

Les personnes atteintes de pathologies chroniques telles que : respiratoire, cardiaque, rénale, métabolique (diabète), immunologique, cirrhose alcoolique ou drépanocytose sont plus fréquemment affectées par certaines infections. On peut pratiquer chez ces personnes les vaccinations de routine. Toutefois, les vaccins polysaccharidiques bactériens pourraient être moins efficaces. Les vaccinations contre la grippe et le pneumocoque sont recommandées. Cette dernière est aussi recommandée lors de brèche ostéoméningée malgré une efficacité non encore démontrée.

Lors d'insuffisance rénale ou chez des patients hémodialysés, l'efficacité de la vaccination contre le pneumocoque, la grippe et l'hépatite B peut être fortement diminuée. Une revaccination peut être nécessaire. On recommande de contrôler le taux d'anticorps anti-HBs après vaccination (11).

En cas d'allergie à l'oeuf, les vaccinations contre la fièvre jaune, la grippe et le ROR restent contre indiquées, même si des études montrent qu'elles pourraient être pratiquées.

REFERENCES :

1. PAUKSEN et al. Clin Infect Dis 1994 ; 18 : 547-52.
2. LJUNGMAN P. et al. Bone Marrow Transplant 1995 ; 15 : 455-60.
3. SOMANI J. et al. Am J Med 1995 ; 98 : 389-98.
4. HENNING K et al. JAMA 1997 ; 277 : 1148-51.
5. NAGLER A. et al. Bone Marrow Transplant 1995 ; 15 : 475-8.
6. LI VOLTIS S. et al. Bone Marrow Transplant 1997 ; 19 : 157-160.
7. ANON. BMJ 1996 ; 312 : 430-4.
8. Guide des vaccinations. Direction Générale de la Santé ; Comité Technique des Vaccinations. Ed. 1995.
9. Immunization of Immunocompromised persons 1993 ACIP Recommendations in Micromedex® Inc 1997, vol 92.
10. WEBBER S. et al. JID 1996 ; 167 : 1210-2.
11. PECES R. et al. Clin Infect Dis 1994 ; 18 : 547-52.
12. SKINNER R. et al. Bone Marrow Transplant 1996 ; 17 : 877-880.

Patrick ZAMPARUTTI - Pharmacien
C. H. U. RENNES