



*immuno*  
**VAC**

**Vaccinations** et patients  
greffés de **cellules souches**  
**hématopoïétiques**<sup>1</sup>

D'APRÈS LE CALENDRIER VACCINAL 2020<sup>2</sup>

- Les greffes de cellules souches hématopoïétiques (CSH) sont suivies d'une perte des divers constituants de l'immunité spécifique (lymphocytes T et B) nécessaires à l'induction d'une réponse vaccinale ou au maintien de la mémoire immunitaire vaccinale, induisant un déficit immunitaire prolongé.
- La reconstitution immunitaire après greffe est généralement lente.
  - Taux très bas de lymphocytes T au cours des trois premiers mois post-greffe.
  - La reconstitution se fait de façon ordonnée impliquant d'abord les lymphocytes TCD8 puis TCD4 avec des taux de CD4 généralement < 200/mm<sup>3</sup>.
  - Cette déplétion TCD4 est influencée par le type de greffe (plus sévère et plus prolongée en cas de greffe allogénique), l'âge du receveur, le type et l'âge du donneur (moelle osseuse hématopoïétique versus sang placentaire ; donneur apparenté versus donneur volontaire) et la présence d'une réaction du greffon contre l'hôte (GVH).
  - Dans le cadre de la greffe allogénique et chez les patients âgés de moins de 18 ans, les taux de lymphocytes T CD4 dépassent 200/mm<sup>3</sup> après 6-9 mois (3-6 mois lors des greffes géno-identiques), mais ce délai peut atteindre deux ans chez les adultes, voire plus en cas de GVH chronique (cGVH).
  - Les cellules T naïves nécessaires à l'induction de nouvelles réponses vaccinales ne sont détectables qu'après plusieurs mois, plus précocement chez l'enfant, plus tardivement chez l'adulte et fonction des antécédents de chimiothérapie antérieurs éventuels (si greffe pour hémopathie maligne).
  - Les lymphocytes B, absents pendant les trois premiers mois post-greffe, voire six mois en cas de traitement additionnel par Rituximab, requièrent environ un an pour se reconstituer.
  - Les anticorps dirigés contre les pathogènes rencontrés avant la greffe sont généralement présents 6-12 mois après la greffe alors que la réapparition des anticorps dirigés contre des antigènes non rencontrés avant la greffe peut requérir un an ou plus.
  - Les greffés de CSH ont un défaut de réponse contre les antigènes polysidiques, à l'instar des jeunes enfants, et l'immunité vaccinale contre ces antigènes est plus lente à se reconstituer que celle dirigée contre des pathogènes entiers ou protéiques.

- Les greffes de CSH, qu'elles soient autologues ou allogéniques, entraînent une diminution/disparition des titres d'anticorps dirigés contre les maladies infectieuses à prévention vaccinale.
- Certaines pathologies infectieuses, en particulier celles liées au pneumocoque, à *Haemophilus influenzae* de type b, aux virus de la grippe, de la rougeole, ou de la varicelle comportent un risque accru de gravité justifiant de vacciner ou revacciner dès que possible après la greffe.

## Principes généraux

**Les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués pendant au moins 2 ans après la greffe, voire davantage en cas de réaction du greffon contre l'hôte.**

**Les vaccinations à réaliser en priorité dans l'année suivant la greffe de CSH sont les vaccinations contre les infections à pneumocoque et *Haemophilus influenzae* de type b et la vaccination antigrippale par le vaccin inactivé. Les autres vaccins recommandés devront être administrés dès que possible.**

**Les patients ayant bénéficié d'une greffe de CSH sont considérés comme naïfs par rapport aux antigènes vaccinaux, nécessitant l'utilisation de schémas de primo-vaccination.**

**Concernant les vaccinations contre la diphtérie et la coqueluche, les vaccins utilisés pour l'immunisation post-greffe, y compris chez l'adulte, sont les vaccins pédiatriques comportant la valence fortement dosée pour la diphtérie et la coqueluche.**

**La vaccination du donneur avant la greffe reste du domaine de la recherche et ne fait pas l'objet de recommandations spécifiques pour des raisons éthiques et pratiques.**

# VACCINS INACTIVÉS ET SOUS-UNITAIRES



## Vaccination contre les infections invasives à pneumocoque

Les patients greffés de CSH présentent un **risque élevé d'infection invasive à pneumocoque potentiellement létale**. Les études épidémiologiques ont montré une incidence cumulative d'infection invasive à pneumocoque de 1 à 10 % dans les allogreffés de CSH, avec une médiane de survenue d'un an post-greffe.

L'immunogénicité du vaccin non conjugué 23-valent est faible chez les patients greffés de CSH surtout au cours de la première année suivant la greffe. Ce vaccin pourrait par ailleurs diminuer l'immunogénicité du vaccin conjugué 13-valent administré ultérieurement.

En revanche une dose de vaccin non conjugué 23-valent administrée après un vaccin conjugué peut augmenter le titre final des anticorps anti-pneumococciques du vaccin conjugué.

**Il est recommandé d'administrer le vaccin pneumococcique conjugué 13-valent suivant un schéma à 3 doses à un mois d'intervalle à 3, 4 et 5 mois après la greffe.**

**Une 4<sup>ème</sup> dose de vaccin par le vaccin non conjugué 23-valent est recommandée 12 mois après la greffe sauf en cas de cGVH où une 4<sup>ème</sup> dose du vaccin conjugué 13-valent sera administrée.**

## Vaccination contre les infections à *Haemophilus influenzae* de type b

Des infections pulmonaires et des bactériémies à *Haemophilus influenzae* de type b (Hib) ont été décrites chez les allogreffés de CSH le plus souvent dans les 3 à 12 mois post-greffe.

La vaccination par un vaccin conjugué peut induire une immunité protectrice après greffe de CSH quel que soit le traitement immunosuppresseur, l'existence ou non d'une GHV, et le délai après greffe.

La réponse immunitaire est moins bonne avant 6 mois post-greffe.

Schéma de vaccination : **3 doses à un mois d'intervalle à 6, 7 et 8 mois après la greffe avec un rappel à 18 mois post-greffe.**

Cette recommandation est hors AMM pour les adultes et les enfants âgés de plus de 5 ans.

# VACCINS INACTIVÉS ET SOUS-UNITAIRES

## Vaccin contre la grippe saisonnière avec le vaccin inactivé

La grippe est responsable d'une **morbi-mortalité accrue** chez les patients greffés de CSH et la vaccination est susceptible d'apporter une protection chez ces patients.

Au cours de la pandémie A(H1N1)2009, le risque de survenue de pneumopathie, de recours à la ventilation et la mortalité ont été augmentés dans cette population malgré le traitement par oseltamivir.

- Il est recommandé de vacciner annuellement contre la grippe tous les patients greffés de CSH **à partir de 6 mois après la greffe**. Dans les situations de risque épidémiologique particulier (par exemple, épidémie nosocomiale ou épidémie communautaire déclarée), **le vaccin peut être administré dès 3 mois post-greffe**. Dans ce cas, l'administration d'une seconde dose de vaccin grippal est recommandée quatre semaines après la première dose. L'intérêt de cette deuxième dose a été montré à l'occasion de la pandémie 2009.
- **La vaccination antigrippale est recommandée annuellement à vie chez les patients greffés de CSH.**

Se référer au Calendrier vaccinal en vigueur et aux Résumés des Caractéristiques des Produits des vaccins pour les schémas d'administration en fonction de l'âge et du vaccin utilisé, en particulier chez l'enfant de moins de 9 ans.

**La vaccination de l'entourage et du personnel soignant est très fortement recommandée.**

Le vaccin vivant par voie nasale est contre-indiqué **chez les patients greffés et doit être évité dans leur entourage.**

## Vaccin contre les infections invasives à méningocoque

Il n'existe pas de données concernant l'épidémiologie des infections invasives à méningocoque chez les patients greffés de CSH mais le risque de survenue d'une infection chez ces patients pourrait être accru par rapport à la population générale en raison de l'asplénie fonctionnelle post-greffe de CSH.

Il n'existe pas actuellement de données d'immunogénicité dans la population spécifique des patients greffés de CSH concernant le vaccin contre le méningocoque du groupe B. Cependant, compte tenu du risque d'IIM chez ces patients, ce vaccin est recommandé dans cette population.

**La vaccination est recommandée par un vaccin tétravalent conjugué ACYW et par le vaccin contre les IIM de séro groupe B.**

Pour ces personnes, **un rappel de vaccin tétravalent ACYW est recommandé tous les 5 ans.**

Si la personne a reçu antérieurement un vaccin tétravalent polysidique non conjugué ACYW ou un vaccin polysidique non conjugué A+C, un délai de 3 ans est recommandé avant de la vacciner avec un vaccin conjugué tétravalent ACYW.

Se référer au Calendrier vaccinal en vigueur et aux Résumés des Caractéristiques des Produits des vaccins pour les schémas d'administration en fonction de l'âge et du vaccin utilisé.

Se référer également à l'Instruction n° DGS/SP/2018/163 du 27 juillet 2018 relative à la prophylaxie des infections invasives à méningocoque. <http://circulaire.legifrance.gouv.fr/index.php?action=afficherCirculaire&hit=1&r=43909>



# VACCINS INACTIVÉS ET SOUS-UNITAIRES

## Vaccination contre le tétanos et la diphtérie, la poliomyélite et la coqueluche

La perte d'immunité spécifique contre la diphtérie et le tétanos est documentée nécessitant une re-vaccination en post-greffe. L'immunité contre la polio est rapidement perdue après greffe de CSH.

Pour assurer une immunogénicité suffisante, il est recommandé d'utiliser une combinaison vaccinale comportant la **valence diphtérique et coquelucheuse acellulaire à concentration normale (vaccin pédiatrique)**.

Schéma de vaccination :

- **Débuté 6 à 12 mois après la greffe**
- **Rappel un an plus tard soit 18-24 mois post-greffe.**
- **Puis rappels selon le calendrier vaccinal en vigueur<sup>2</sup>.**

## Vaccination contre l'hépatite B

L'hépatite B constitue un risque particulier chez les patients greffés. En cas d'infection chez des patients non immuns, le risque d'hépatite chronique est accru comparativement à celui de la personne immuno-compétente.

Par ailleurs, la réactivation virale est fréquente chez ces patients.

Tous les patients greffés de CSH âgés de moins de 16 ans et ceux âgés de 16 ans et plus présentant un risque d'exposition au virus de l'hépatite B doivent être vaccinés à l'exclusion de ceux porteurs de l'Ag HBs.

Schéma de vaccination : **4 doses : une dose à 6, 7 et 8 mois post-greffe et un rappel à 18 mois post-greffe.**

Le titrage des anticorps anti HBs doit être réalisé un à deux mois après la quatrième dose.

## VACCINS INACTIVÉS ET SOUS-UNITAIRES

## VACCINS VIVANTS ATTÉNUÉS

### Vaccination contre les infections à papillomavirus humains

Les complications génitales tardives dues à l'infection à papillomavirus humain (HPV) sont fréquentes chez les patientes greffées de CSH pouvant être observées jusqu'à chez un tiers des patientes. Chez ces patientes à risque élevé de complications, il est rappelé **l'importance du dépistage régulier** des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus.

Le traitement immunosuppresseur administré pour la GVH constitue un risque supplémentaire de développer des lésions intra-épithéliales HPV induites.

Selon le calendrier vaccinal en vigueur<sup>2</sup>, chez les patients immunodéprimés, la vaccination contre le papillomavirus est recommandée chez les **garçons comme les filles aux mêmes âges que dans la population générale**, avec un schéma en 3 doses et un rattrapage jusqu'à l'âge de 19 ans révolus.

**Le calendrier vaccinal en vigueur précise que toute nouvelle vaccination initiée conformément aux recommandations doit l'être avec le vaccin nonavalent (HPV 9-valent).**

Les vaccins ne sont pas interchangeables et toute vaccination initiée avec l'un d'eux doit être menée à son terme avec le même vaccin.

**La vaccination peut être débutée à partir du 6<sup>e</sup> mois post-greffe de CSH en fonction des priorités vaccinales et de l'exposition au risque.**

### Vaccination contre la rougeole, la rubéole et les oreillons

La vaccination contre la rougeole, les oreillons et la rubéole (ROR) effectuée au moins 24 mois post-greffe de CSH chez les patients sans traitement immunosuppresseur depuis au moins 3 mois et sans GVH, est immunogène et bien tolérée.

Schéma de vaccination :

- **2 doses administrées à au moins un mois d'intervalle,**
- **au moins 24 mois après la greffe,**
- **chez les patients sans traitement immunosuppresseur depuis au moins 3 mois et sans cGVH.**

Dans tous les cas, la vaccination doit être réalisée à distance d'une perfusion d'immunoglobulines

- au moins 8 mois pour une dose d'Ig de 400 mg/kg,
- au moins 11 mois pour une dose d'Ig de 2 g/kg.

# VACCINS VIVANTS ATTÉNUÉS

## Vaccination contre la varicelle

Il n'existe pas de données de tolérance ni d'immunogénicité du vaccin varicelle chez les adultes greffés de CSH.

**La vaccination contre la varicelle peut être pratiquée après évaluation du rapport bénéfice/risque individuel, dans les conditions suivantes :**

- chez les patients séronégatifs pour le VZV ;
- au plus tôt 24 mois après la greffe en l'absence de traitement immunosuppresseur depuis au moins trois mois et en l'absence de cGVH.

**Schéma de vaccination : 2 doses administrées à 2 mois d'intervalle.**

En cas de survenue d'une varicelle vaccinale, un traitement antiviral devra être administré.

**Il est par ailleurs fortement recommandé de vacciner l'entourage séronégatif de ces patients.** En cas d'éruption secondaire à la vaccination contre la varicelle, tout contact avec la personne greffée doit être évité jusqu'à résolution complète de l'éruption (en raison du risque de transmission du virus vaccinal).

## Vaccination contre la grippe saisonnière avec le vaccin vivant atténué

Le vaccin vivant atténué par voie nasale est contre-indiqué chez les patients greffés de CSH et doit être évité dans leur entourage.

## Vaccination contre la fièvre jaune

Pour les patients habitant dans une zone d'endémie de la fièvre jaune, la vaccination contre la fièvre jaune peut être pratiquée après évaluation du rapport bénéfice/risque individuel et au plus tôt 24 mois après la greffe de CSH, en l'absence de traitement immunosuppresseur depuis au moins trois mois et en l'absence de GVH.

## Vaccination contre le rotavirus

Ce vaccin est contre-indiqué y compris pour l'entourage.

## Vaccination contre la tuberculose

Le BCG est contre-indiqué de façon définitive.

# RÉCAPITULATIF DES RECOMMANDATIONS VACCINALES

POUR LES PATIENTS GREFFÉS DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES



Vaccin	Recommandations	Délai après la greffe	Nombre d'injections
<b>VACCINS INACTIVÉS ET SOUS-UNITAIRES</b>			
<b>Pneumocoque</b>	Pour tous les patients greffés de CSH	3 mois	3 doses de vaccin conjugué 13-valent à 3,4 et 5 mois post-greffe + un rappel à 12 mois post-greffe avec le vaccin non conjugué 23-valent*.
<b>Grippe inactivée (vaccin injectable)</b>	Pour tous les patients greffés de CSH annuellement à vie	6 mois (3 mois en cas de situation épidémiologique particulière)	Selon le schéma du calendrier vaccinal en vigueur en fonction de l'âge.
<b>Haemophilus influenzae type B</b>	Pour tous les patients greffés de CSH	6 mois	3 doses à 6, 7 et 8 mois post-greffe + un rappel à 18 mois post-greffe
<b>Diphtérie-tétanos-polio-coqueluche acellulaire**</b>	Pour tous les patients greffés de CSH	À partir de 6 mois	3 doses à 1 mois d'intervalle à démarrer 6-12 mois post-greffe + un rappel à 12 mois après la première dose
<b>Méningocoque</b>	Pour tous les patients greffés de CSH	12-18 mois	Pour les patients âgés de plus de 1 an et les adultes non préalablement vaccinés : - Vaccin méningococcique tétravalent conjugué ACWY : 2 doses espacées de 6 mois. Un rappel de vaccin tétravalent ACYW est recommandé tous les 5 ans.  - Vaccin méningocoque B : selon le schéma de l'AMM en fonction de l'âge.
<b>Hépatite B</b>	Pour tous les patients greffés de CSH jusqu'à l'âge de 16 ans, et les patients âgés de 16 ans ou plus à risque d'exposition.	À partir de 6 mois	Schéma 4 doses : 6, 7, 8 mois post-greffe et rappel à 18 mois.
<b>Papillomavirus humains</b>	Filles et garçons.	À partir de 6 mois post-greffe	Schéma à 3 doses.
<b>VACCINS VIVANTS ATTÉNUÉS</b>			
<b>Rougeole-oreillons-rubéole</b>	Pour tous les patients greffés de CSH	Au moins 24 mois après la greffe de CSH en l'absence de cGVH et de traitement immunosuppresseur.	2 doses espacées d'au moins 1 mois.
<b>Varicelle</b>	Uniquement pour les patients greffés de CSH séronégatifs pour la varicelle	Au moins 24 mois après la greffe de CSH en l'absence de cGVH et de traitement immunosuppresseur.	2 doses à 2 mois d'intervalle.

\*Le rappel à 12 mois sera réalisé avec le vaccin polysidique non conjugué 23-valent sauf en cas de GVH chronique où le vaccin conjugué 13-valent sera utilisé.

\*\*Utilisation du vaccin pédiatrique comportant la valence fortement dosée pour la diphtérie et la coqueluche, y compris chez l'adulte (recommandation hors AMM).

# immuno VAC

Pour toute demande d'information médicale, toute déclaration d'événement indésirable, autre signalement sur nos vaccins MSD ou sur la qualité de l'information promotionnelle : appelez le 01 80 46 40 40 ou écrivez à [information.medicale@msd.com](mailto:information.medicale@msd.com).

1. Haut Conseil de la Santé Publique. Vaccination des personnes immunodéprimées ou aspléniques - Recommandations - Rapport - Décembre 2014. <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=504> consulté le 17/04/2020.
2. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2020 disponible sur : <https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/vaccination/calendrier-vaccinal> consulté le 17/04/2020.