

# Prise en charge de la vaccination chez les enfants receveurs d'une greffe de moelle allogénique

## *Management of vaccination in children receiving an allogeneic marrow transplant*

**S. Blumental<sup>1</sup>, A. Ferster<sup>2</sup>, N. Azzī<sup>2</sup> et P. Lepage<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Unité de Maladies infectieuses pédiatriques, <sup>2</sup>Unité d'Hémo-Oncologie, H.U.D.E.R.F., ULB

### RESUME

*Au cours des dernières années, les progrès faits dans les domaines thérapeutiques et diagnostiques ont permis d'améliorer les performances des traitements par greffes de moelle osseuse, allongeant ainsi significativement l'espérance de vie des patients souffrant de maladies jusqu'alors associées à un sombre pronostic. Cependant, aujourd'hui encore, les infections restent parmi les complications les plus redoutées en termes de morbidité et de mortalité chez ces patients. La prévention et particulièrement la vaccination occupe donc une place primordiale dans la prise en charge de ces hôtes fragiles, visant à les protéger une fois leur retour à la vie en communauté envisagé après de longues périodes d'immunosuppression.*

*Si la nécessité de vacciner les patients transplantés et leur entourage fait l'unanimité au sein des soignants, les modalités de vaccination restent encore sujettes à de maintes interrogations dans la littérature. Plusieurs sociétés réputées font état de recommandations mais celles-ci varient entre elles et ne peuvent être transposées d'un pays à l'autre sans tenir compte de l'épidémiologie locale et du schéma vaccinal préalablement implémenté. Par ailleurs, la mise à disposition constante de nouveaux vaccins nécessite une adaptation perpétuelle des diverses recommandations établies.*

*Sur base d'une revue exhaustive de la littérature, nous tenterons dans cet article d'apporter des réponses pragmatiques aux questions fréquemment soulevées par les soignants en charge des enfants greffés de moelle osseuse. Le document détaille les différents vaccins disponibles, en discute les critères d'administration selon le délai par rapport à la greffe et le*

### ABSTRACT

*Over the last decades, significant advances in the diagnosis and therapeutics have considerably improved success rate from bone marrow transplant in patients suffering from otherwise life-threatening diseases, allowing now for prolonged survival and better quality of life after an allograft. However, infectious diseases remain one of the most serious complication in this population, hence associated with a high morbidity and mortality. Prevention, in particular through vaccination, constitutes a cornerstone of the management of immunocompromised hosts, since this procedure aims to protect them once back to life in community after long periods of hospitalization.*

*If the necessity of vaccinating immunocompromised patients as well as their family is unequivocally recognized among health care workers, some questions remain source of debate. Several famous societies edited guidelines, but those differ from each other and cannot be transposed from a country to another without considering their local epidemiology and implemented vaccination schedule. Moreover, development and availability of new vaccines render recommendations constantly susceptible to adaptations.*

*After exhaustive literature review, this article aims to offer pragmatic answers to the main questions raised by healthcare workers when vaccinating children after a bone marrow transplant. We here review all vaccines available and discuss their modalities of administration considering the timing after transplant, the immunological residual status and the medical history of the child. We also offer clues to optimize vaccination of patients' siblings. In addition to highlight some*

*statut immunologique du patient et revoit comment optimiser la vaccination de l'entourage. En plus de souligner certaines interrogations à suivre concernant de nouvelles formulations vaccinales à venir, l'article ci-dessous offre un schéma pratique d'administration des différents vaccins chez les enfants receveurs d'une greffe de moelle en Belgique en 2017.*

*Rev Med Brux 2017 ; 38 : 427-38*

*interrogations about future vaccines formulations, we propose here a vaccination schedule tailored for pediatric bone marrow transplant recipients in Belgium in 2017.*

*Rev Med Brux 2017 ; 38 : 427-38*

*Key words : vaccination, graft, leukaemia, transplantation, prevention*

## INTRODUCTION

Au cours des dernières décennies, les avancées de la médecine moderne eurent comme corollaire un accroissement du nombre total de patients présentant une immunodépression acquise, notamment suite à des greffes de moelle ou d'organes solides<sup>1</sup>. En Europe actuellement, environ 5.000 greffes de moelle sont réalisées annuellement chez des patients < 18 ans dont 71 % sont des greffes allogéniques<sup>2</sup>. Les indications principales de greffes allogéniques en pédiatrie sont les leucémies lymphoblastiques aiguës (26 %), les immunodéficiences primaires (16 %), les leucémies myéloïdes aiguës (14 %), les thalassémies et la drépanocytose (12 %). Les greffes autologues seront quant à elles indiquées dans le neuroblastome (35 %), les autres tumeurs solides (31 %), le sarcome d'Ewing (11 %) et la maladie d'Hodgkin<sup>2</sup>. S'il est clair que les infections restent parmi les complications les plus redoutées en termes de morbidité et de mortalité chez les patients greffés<sup>3</sup>, les nombreux progrès faits dans les domaines thérapeutique et diagnostique ont permis d'allonger significativement l'espérance de vie de ces patients et de potentialiser les chances de réussite de leur greffe<sup>1</sup>. Le rôle important joué par la prévention et particulièrement par la vaccination ne doit quant à lui pas être sous-estimé. La vaccination a pour but principal de protéger ces hôtes fragiles une fois le retour à la vie en société envisagé après les phases aiguës d'immunosuppression. Cependant, la vaccination des patients transplantés reste encore aujourd'hui un sujet suscitant maintes interrogations dans la littérature. Plusieurs publications éditées par des sociétés réputées font état de diverses recommandations, variables entre elles et ne pouvant être transposées d'un pays à l'autre sans tenir compte de l'épidémiologie locale et du schéma vaccinal déjà implémenté. Par ailleurs, la mise à disposition constante de nouveaux vaccins sur le marché nécessite une adaptation perpétuelle des divers schémas établis. Enfin, l'optimisation de la vaccination de l'entourage revêt un caractère essentiel à ne pas négliger puisqu'il contribuera à la protection de l'hôte immunodéprimé dans les phases les plus critiques.

Le document ci-dessous vise à fournir un schéma pratique d'administration des différents vaccins disponibles chez les hôtes immunodéprimés, spécifi-

quement ici les receveurs d'une greffe de moelle allogénique. Nous tenterons d'apporter des réponses succinctes et pragmatiques à une série de questions fréquemment soulevées par les soignants en charge de ces patients. L'efficacité globale ainsi que les effets secondaires imputables aux diverses vaccinations au sein de la population générale n'y seront pas discutés. Nos recommandations et attitudes se baseront principalement sur 5 publications américaines et européennes internationalement reconnues<sup>4-8</sup>, ainsi que sur les recommandations du Conseil Supérieur de la Santé belge (CSS)<sup>9</sup> concernant la vaccination d'enfants et d'adultes immunodéficients, et en tenant compte du schéma vaccinal de base recommandé en Belgique en 2016.

En ce qui concerne la transplantation de cellules souches autologues, les mêmes règles générales sont d'application que pour la transplantation de cellules souches allogéniques, bien que la littérature soit beaucoup moins explicite au vu du plus faible nombre de patients concernés<sup>9</sup>.

## PRINCIPALES QUESTIONS

De multiples questions s'imposent aux soignants avant de commencer une vaccination chez un patient receveur d'une greffe de moelle allogénique :

- Comment vacciner avant le début de l'immunosuppression (si possible) ?
- Intérêt de vacciner le donneur du greffon ?
- Quand commencer la vaccination après la greffe ? Faut-il tenir compte :
  - du traitement immunosuppresseur actuel ?
  - de l'administration d'immunoglobulines intraveineuses (IVIG) ?
  - de la présence d'une maladie du greffon contre l'hôte (Graft versus host disease, GVH) ?
  - de la maladie sous-jacente ayant justifié la greffe ?
  - du type de vaccin ?
  - de l'épidémiologie locale ?
- Quels vaccins administrer ? Faut-il adapter le choix selon :
  - l'âge de l'enfant ?
  - le statut vaccinal et sérologique préalable ?
  - le schéma vaccinal de base (adaptations requises) ?
  - le type de vaccin (inactivés, polysaccharidiques,

- conjugués et vivants atténués) ?
- du futur du patient (voyages en zones tropicales/endémiques pour certaines infections) ?
- Quelle dose de vaccin administrer ?
- Comment vacciner l'entourage ?
- Faut-il s'assurer de la séroconversion post-vaccination ?

### Comment vacciner avant le début de l'immunosuppression (si possible) ?

La vaccination " pré-greffe " du receveur peut paraître paradoxale puisqu'on considère généralement un patient greffé comme naïf de toute vaccination antérieure et que le taux d'anticorps spécifiques protecteurs décroît de façon progressive après la greffe<sup>5</sup>. Cependant, on sait aujourd'hui qu'une partie de l'immunité préexistante du receveur bien qu'affaiblie persiste encore quelques mois après la greffe, pouvant conférer alors une certaine protection durant ce laps de temps crucial où les patients sont particulièrement vulnérables aux infections mais incapables de répondre adéquatement à de nouvelles vaccinations<sup>6,10,11</sup>.

En règle générale, il est recommandé pour cette raison de compléter la vaccination du patient selon les recommandations en vigueur pour son âge (schéma standard) avant le début du traitement immunosuppresseur. Cette attitude ne vaut bien sûr que si la maladie sous-jacente justifiant la greffe le permet et n'est pas inductrice elle-même d'une immunosuppression majeure (exemple : patient drépanocytaire candidat à la greffe).

Un délai minimum entre la vaccination et l'administration du conditionnement de la greffe sera par contre toujours imposé<sup>5,9,12</sup> ; celui-ci est de :

- minimum 2 semaines pour les vaccins protéiques recombinants (par exemple : vaccin conjugué anti-pneumococcique [PCV], vaccin pédiatrique contre la diphtérie, le tétanos et la coqueluche acellulaire [DTPa]) ;
- minimum 4 semaines pour les vaccins vivants atténués (par exemple : vaccin rougeole, oreillons, rubéole [ROR] et varicelle) chez les patients non immunisés de plus de 12 mois ;
- attention à ne pas oublier la vaccination anti-virus hépatite B (HBV) en cas de donneur séropositif (antigène HbS positif) et de patient séronégatif<sup>7</sup>.

### Intérêt de vacciner le donneur ?

Parce qu'il a été démontré qu'une partie de l'immunité du donneur pouvait être transférée au receveur par le biais du greffon<sup>11,13,14</sup>, il est communément admis d'essayer d'optimiser la vaccination des donneurs avant le prélèvement de moelle osseuse, afin de maximiser la protection immune pouvant être transmise au patient<sup>11,13-15</sup>.

Deux règles générales sont cependant à respecter en ce qui concerne la vaccination du donneur :

- éviter tout vaccin vivant dans les 4 semaines

précédant le prélèvement ;

- compléter le schéma vaccinal du donneur selon son âge et son exposition antérieure (sur base de ses résultats sérologiques), afin de ne lui administrer que des vaccins indiqués pour lui-même.

Les vaccins inactivés seront quant à eux de préférence administrés minimum 15 jours avant le prélèvement dans un souci d'efficacité.

### Quand commencer la vaccination après la greffe ?

Le moment idéal pour entreprendre un schéma vaccinal après une greffe de moelle est peut-être le point le plus périlleux à définir. Le but est de trouver le meilleur moment pour que d'une part le patient ne coure aucun risque supplémentaire lié à sa vaccination, et que d'autre part celle-ci puisse être suffisamment efficace pour lui conférer une protection optimale. Cela impose donc que le patient ait reconstitué suffisamment son immunité adaptative après sa greffe, mais aussi ne soit pas sous traitement immunosuppresseur ou injections fréquentes d'IVIG pouvant interférer avec l'efficacité vaccinale (pour les vaccins vivants atténués). Enfin, la présence d'une maladie chronique du greffon contre l'hôte (GVHc) est également un facteur délétère à la vaccination, et ce particulièrement pour les vaccins polysaccharidiques puisque la GVHc induit entre autre une asplénie fonctionnelle.

La décision de commencer la vaccination du patient doit donc tenir compte de toute une série de facteurs liés au patient lui-même, à son traitement et aussi aux différents types de vaccins administrés (figure). Les vaccins protéiques inactivés conjugués étant les plus immunogènes et dépourvus de risque de maladie vaccinale seront administrés en premier lieu, ensuite viendront les vaccins polysaccharidiques et enfin les vaccins vivants atténués qui ne seront prescrits qu'une fois l'immunité du patient démontrée stable et suffisamment performante depuis de longs mois. Bien qu'il n'y ait pas de données formelles dans la littérature à ce sujet, le fait de recevoir encore une chimiothérapie intensive (rechute) ou un traitement immunosuppresseur systémique (tel que prednisolone  $\geq 0,5\text{mg/kg/j}$ ), de présenter une GVHc sévère ou d'avoir reçu du rituximab (anticorps anti-CD20) dans les 6 mois précédents sont communément considérés comme facteurs délétères suffisants pour décaler le début de la vaccination (figure)<sup>4,5</sup>. Seule fait exception la vaccination anti-grippe vu l'urgence en cas d'épidémie saisonnière approchant. La présence d'une GVHc légère à modérée ne doit quant à elle pas retarder l'administration des vaccins inactivés dont les conjugués surtout anti-pneumococciques<sup>5,6,8,16</sup>, mais peut péjorer l'efficacité de l'immunisation par les vaccins polysaccharidiques<sup>8,17,18</sup>.

**En l'absence des facteurs précités**, on considère généralement les patients receveurs d'une greffe de moelle capables de répondre avec une efficacité suffisante aux différents vaccins inactivés et donc éligibles pour la vaccination à partir de **6 mois**

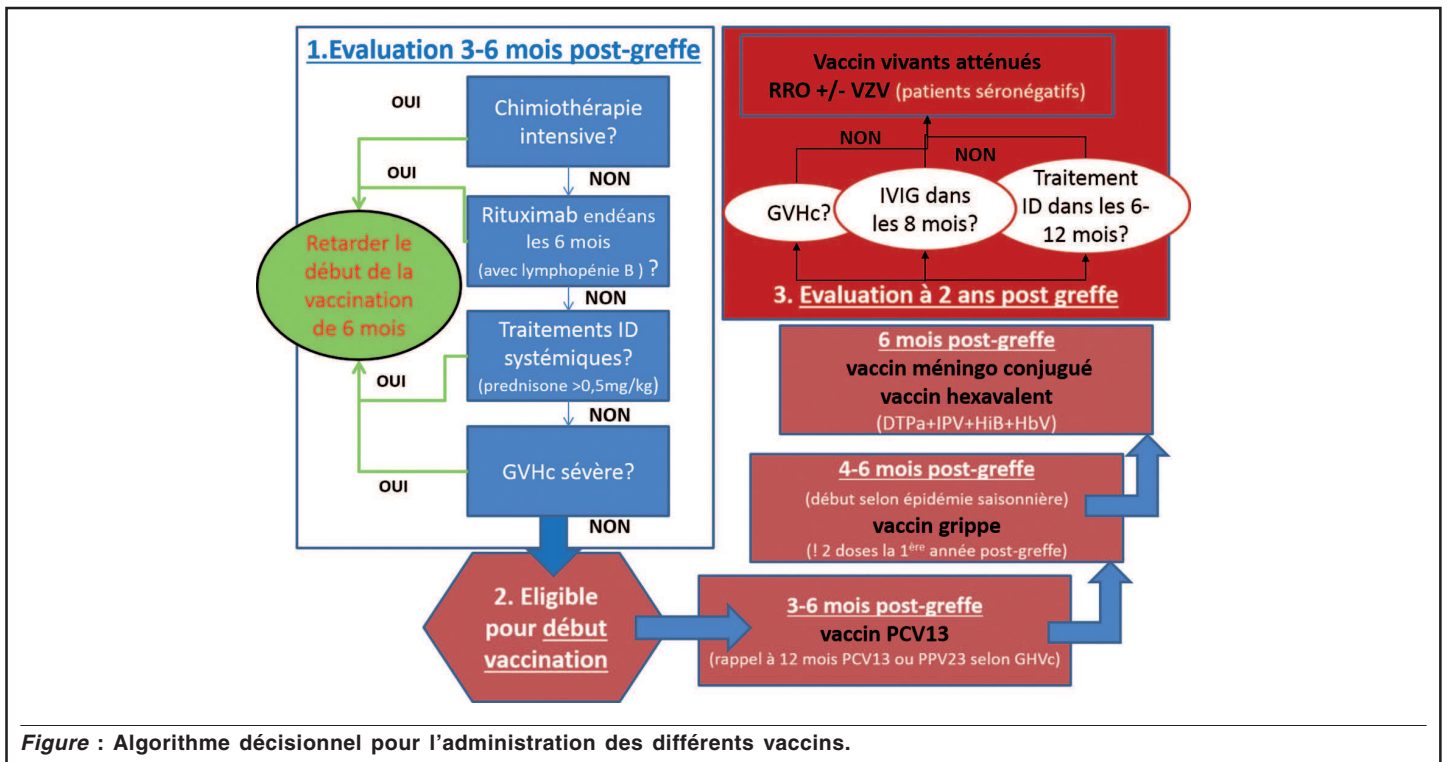


Figure : Algorithme décisionnel pour l'administration des différents vaccins.

**post-greffe.** Après ce délai et même si la reconstitution lymphocytaire B semble insuffisante à la prise de sang, une réponse immune adaptative peut être élicitée via les sous-populations lymphocytaires T et offrir de ce fait une protection efficace même en l'absence de réponse sérologique mesurable<sup>19,20</sup>. Selon des données récentes, une réponse optimale aux vaccins conjugués anti-pneumococciques peut même déjà être obtenue dès 3 mois après la greffe<sup>21,22</sup>. Dans cette étude, le taux d'anticorps protecteurs était identique entre les groupes vaccinés à 3 et 9 mois post-greffe. Cependant une diminution plus rapide des concentrations sériques d'anticorps était notée dans le groupe vacciné à 3 mois, justifiant l'administration d'une quatrième dose en guise de booster. Ainsi, un schéma précoce à 4 doses est actuellement communément recommandé<sup>4-6,22</sup>, d'autant qu'il importe de démarrer le plus rapidement possible la vaccination anti-pneumococcique au vu de la grande prévalence des infections invasives à pneumocoque chez les sujets greffés. Cette recommandation prend tout son sens chez les patients immunodéprimés présentant de surcroît un certain degré d'asplénie (fonctionnelle par la GVH ou liée à leur maladie) et chez lesquels la mortalité et morbidité imputables à ces infections sont considérablement accrues<sup>23,24</sup>. Dans le même ordre d'idée, la vaccination contre la grippe saisonnière à réaliser annuellement sera administrée dès 4-6 mois suivant la greffe. En effet, l'importance de vacciner contre la grippe avant le début de la période épidémique est indiscutable considérant le taux de mortalité lié à l'influenza pouvant atteindre jusqu'à 15 % dans cette population<sup>25</sup>. De plus, la vaccination antigrippale s'est avérée protectrice au sein des patients receveurs de greffe de moelle osseuse (efficacité vaccinale élevée selon des données rétrospectives)<sup>26</sup>. Le moment de la vaccination se calquera donc sur la saison, et peut même être avancée à 4 mois post-greffe si l'épidémie est

débutante<sup>5,8,27</sup>. Une deuxième dose devra alors être administrée à 6 mois post-greffe le cas échéant<sup>27</sup>. Le délai de 6 mois post-greffe est aussi celui à respecter pour débuter la vaccination contre six maladies heureusement plus rares, mais toujours potentiellement létales : la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, la poliomyélite, les infections à *Haemophilus influenzae b* et l'hépatite B ; toutes combinées dans un vaccin hexavalent. Enfin, à partir de 6 mois, la vaccination anti-méningocoque peut elle aussi être administrée.

Les vaccins protéiques inactivés seront administrés à raison de 2 par consultation à des sites différents et à intervalle de 4 semaines entre les différents vaccins, en se calquant sur le schéma de vaccination de base.

En ce qui concerne les **vaccins vivants atténués**, il est communément admis de ne les administrer qu'à partir de 18 à 24 mois post-greffe, *si et seulement si* le patient ne présente pas de GVHc, ne reçoit plus de traitement immunosuppresseur systémique depuis un délai de minimum 6 mois à 1 an et n'a pas reçu d'IVIIG depuis minimum 8 mois. Ces dernières peuvent diminuer l'efficacité du vaccin en particulier contre la rougeole et la varicelle en raison de la présence d'anticorps spécifiques dans le mélange interférant avec la réplication virale nécessaire pour éliciter une réponse immune<sup>28</sup>. L'administration d'IVIIG ou d'immunoglobulines sous-cutanées ne pose en principe pas de problème pour les vaccins inactivés toutefois leur nécessité signe une reconstitution immune encore incomplète<sup>29</sup>. Certains proposent même de postposer l'ensemble du schéma de vaccination à 1 an post-greffe si le patient a reçu des IVIG endéans les 2 mois et présente un compte de lymphocytes T CD4+ et B (CD19+) jugé encore insuffisant<sup>4</sup>. Toutefois cette règle n'est pas universellement reconnue et ne doit

pas selon nous faire l'objet d'une application systématique. La raison en est la capacité démontrée des patients à partir de 6 mois post-greffe non seulement d'éliciter une réponse immunitaire adaptative (lymphocytes T) mais aussi de produire des anticorps spécifiques même avec un compte de lymphocytes B encore bas.

Un cas particulier est à considérer en cas de greffe de moelle justifiée par la présence d'un déficit immunitaire primaire combiné sévère (SCID) ou d'autres déficits immunitaires primaires affectant significativement la lignée lymphocytaire B (Déficit immunitaire commun variable [CVID], syndrome hypogammaglobulinémique-hyperIgM lié à X [XL-AID], syndrome d'immunodéficience-instabilité des centromères-anomalies faciales [ICF], etc.). Ces patients sont connus pour présenter une reconstitution lymphocytaire B plus lente après la greffe, et leurs performances potentielles en termes de réponses vaccinales efficaces est plus difficile à estimer. Pour ces raisons, certains auteurs préconisent de s'assurer de leur reconstitution immunitaire avant la vaccination, en suspendant le traitement par IVIG pendant 3 mois (hors période hivernale épidémique) puis en les vaccinant par les 2 premières doses de vaccins conjugués PCV et hexavalent et en mesurant à distance la séroconversion obtenue (taux d'anticorps spécifiques circulant à 12 semaines)<sup>4</sup>. Ce test ne sera effectué que sous certains critères cliniques (aucune infection depuis minimum 6 mois) et biologiques précis (nadir d'IgG > 600 mg/l, IgA dosables, lymphocytes CD4+ du donneur > 1.200/mm<sup>3</sup> et lymphocytes B du donneur > 200/mm<sup>3</sup>).

### Quels vaccins administrer ?

Même si une certaine mémoire immunitaire du donneur et du receveur subsiste (voir *supra*), un patient receveur d'une greffe de moelle osseuse doit être considéré comme naïf de toute vaccination antérieure<sup>5</sup>. L'ensemble du schéma vaccinal de base sera donc à refaire, et ce quel que soit son âge et son statut sérologique antérieur. Seule fera exception un antécédent de vaccination ou d'infection par le virus varicelle (*Varicella zoster virus*, VZV) sérologiquement confirmé en pré-greffe. En effet, le virus VZV appartenant au groupe des virus herpes persiste à l'état latent dans les ganglioneurones de l'individu après une primo-infection et peut se réactiver de multiples fois au cours de la vie de l'individu, servant de booster naturel à l'immunité<sup>4</sup>.

La vaccination préconisée se basera sur le schéma vaccinal faisant office dans le pays de résidence du patient. Ce schéma pourra aussi être complété si le patient est un sujet expatrié enclin à retourner vivre prochainement dans son pays d'origine possédant une autre épidémiologie (exemple : intérêt de vacciner contre l'hépatite A les patients retournant vivre au Maghreb, extension d'office de la vaccination anti-méningocoque quadrivalente pour les patients vivant en Afrique, vaccination fièvre jaune en cas de

retour en zone endémique etc.).

### Vaccination contre les germes encapsulés

Comme expliqué précédemment, le patient greffé est à haut risque d'infections par des bactéries encapsulées dans les premières années après la greffe. Nous développerons principalement ici les vaccinations anti-pneumocoque et anti-méningocoque, celles-ci ayant beaucoup évolué au cours des dernières années. La vaccination contre *Haemophilus influenzae* type b ayant montré une efficacité remarquable depuis les années 1980 est désormais régulièrement implantée dans les schémas vaccinaux de la plupart des pays et administrée de façon combinée dans un vaccin hexavalent en Belgique (voir *supra*). Les infections à autres types d'*H. influenzae* -non prévenues par la vaccination- sont généralement non invasives et concernent majoritairement les voies respiratoires supérieures ; le rôle de ces bactéries dans les infections invasives reste mal connu (co-pathogènes *versus* colonisateurs additionnels inoffensifs).

### *S. pneumoniae*

Des progrès considérables ont récemment été réalisés en matière de vaccination anti-pneumococcique, essentiellement grâce à l'avènement des vaccins conjugués, d'abord 7-valent (protection contre 7 sérotypes de pneumocoques) puis offrant une protection plus étendue comme les 10- et 13-valents. Dans notre pays, le vaccin conjugué anti-pneumococcique heptavalent (PCV7) a été introduit dans le schéma vaccinal de base en 2004. Si la vaccination par le PCV7 a permis de diminuer de façon drastique la prévalence des infections invasives à pneumocoque dans la population générale et chez les hôtes immuno-compromis de nombreux pays<sup>30,31</sup>, une augmentation du nombre d'infections invasives causées par des sérotypes non contenus dans le vaccin a ensuite été observée, diminuant ainsi partiellement les bénéfices obtenus par la vaccination (phénomène de " remplacement ")<sup>32,33</sup>. En effet, l'ère post-PCV7 a vu certains sérotypes devenir particulièrement prévalents et virulents, comme le sérotype 19A associé aux USA à une résistance accrue à la pénicilline<sup>32</sup> ou les sérotypes 1 et 7 connus pour leur caractère épidémique et leur propension à causer des infections invasives (épidémies d'empyèmes dans certains pays européens)<sup>33</sup>. Pour ces raisons, de nouveaux vaccins avec extension des valences ont rapidement été développés, de sorte que les vaccins conjugués anti-pneumococcique 13-valent (PCV13, Prevenar13<sup>®</sup>) ou 10-valent (PCV10, Synflorix<sup>®</sup>) supplantent aujourd'hui le PCV7 dans les schémas vaccinaux de la plupart de pays avec de bons résultats<sup>34-36</sup>. Néanmoins, il faut souligner qu'une surveillance constante de la dynamique et de l'écologie bactérienne s'impose au vu de l'évolution naturelle des pathogènes, mais aussi des diverses pressions extérieures. Dans notre pays, le PCV13 est disponible depuis 2010 et inséré dans le schéma vaccinal officiel en 2011. Cependant, depuis l'année 2016, le PCV10 a été choisi par le CSS en

remplacement du PCV13 dans le schéma vaccinal de base<sup>37</sup>. La raison avancée en est une protection par PCV10 non négligeable *in vivo* contre 2 des 3 sérotypes non contenus dans ce vaccin (19A et 6A, présents dans le PCV13) grâce à un phénomène d'immunisation croisée, mais pour un coût conséquent moindre. La différence escomptée par rapport au PCV13 en termes d'efficacité vaccinale devenait donc faible par rapport au bénéfice économique. Ce choix fut appuyé par des résultats d'études observationnelles récentes émanant de pays où la vaccination de masse était réalisée par le PCV10 depuis plusieurs années<sup>35-37</sup>.

En ce qui concerne la vaccination des patients immunodéprimés, il n'existe pas ou peu d'études ayant étudié le PCV10 dans cette population, et les études se basent principalement sur les vaccins PCV7 puis PCV13. Les recommandations internationales dernièrement publiées gardent le PCV13 dans leur schéma<sup>5,6,22,38</sup>. Par ailleurs, il nous semble prudent de garder ce choix vaccinal dans la population greffée, pour des raisons immunologiques. En effet, les études montrent que même si une protection croisée existe contre les sérotypes 6A et 19A non contenus dans le PCV10, le taux d'anticorps générés ainsi que leur concentration au niveau des muqueuses respiratoires sont bien moindres avec ce dernier vaccin qu'avec le PCV13 ; cependant des concentrations plus élevées *in situ* sont nécessaires pour éradiquer le portage nasopharyngé, première étape incontournable de l'infection invasive<sup>39</sup>. Chez les patients greffés dont la reconstitution immunologique est loin d'être terminée à 3 mois post-greffe (date de début de la vaccination voir *supra*), maximiser les chances d'obtenir un taux d'anticorps efficace aux sites de colonisation et d'infection semble indispensable, d'autant que les sérotypes concernés sont des sérotypes invasifs<sup>40</sup> et potentiellement associés à une sensibilité diminuée aux antibiotiques<sup>32</sup>.

Quant aux vaccins polysaccharidiques, il a été démontré que ceux-ci étaient moins efficaces que les vaccins conjugués dans les premières années suivant la greffe<sup>17,18</sup>. A partir d'un an post-greffe, ces vaccins seraient néanmoins immunogènes et présenteraient l'avantage alors d'offrir une protection étendue en termes de nombres de sérotypes couverts (vaccin polysaccharidique 23-valents, PPV23). Une démarche préconisant alors l'utilisation du PPV23 comme booster de la vaccination préalable par les PCVs est actuellement recommandée chez l'ensemble des patients immunodéprimés à partir de 5 ans et chez les adultes souffrant de maladies chroniques ou âgés de plus de 59 ans<sup>5,38,41</sup>. A noter qu'un intervalle de minimum 8 semaines doit être respecté entre la dernière injection de PCV13 et le PPV23 afin d'éviter le phénomène d'"hyporesponsiveness" observé contre certains sérotypes en cas d'administrations trop rapprochées ou de vaccination par le PPV23 préalable aux PCVs<sup>42</sup>. Dans notre schéma post-greffe, le vaccin PPV23 pourra donc être administré soit comme booster à 12 mois de la primovaccination faite avec le PCV13, soit si le patient présente une GVHc être administré en plus, 8 semaines après une quatrième dose de PCV13<sup>5</sup>.

## *N. meningitidis*

Concernant la vaccination contre le méningocoque, un vaccin monovalent couvrant le sérotype C (Menjugate® ou Meningitec®) est actuellement utilisé dans le schéma de vaccination belge, alors qu'un vaccin quadrivalent couvrant les sérotypes A, C, W et Y est employé aux USA (Nimenrix® ou Menvéo®)<sup>4,5</sup>. En Europe, le sérotype de méningocoque le plus fréquent est le sérotype B contre lequel un nouveau vaccin vient d'être récemment approuvé et mis sur le marché (Bexsero®). Si ce vaccin semble offrir des données d'efficacité et de sécurité suffisantes selon les statistiques nationales en Grande-Bretagne<sup>43</sup>, peu de données sont cependant disponibles sur son utilisation chez les patients immunodéprimés et les modalités de remboursement font encore défaut dans notre pays. Par ailleurs, des épidémies récentes d'infections invasives à sérotype W ont récemment été décrites dans les pays voisins du nôtre (Royaume-Uni, France). Le sérotype A se rencontre lui principalement en Afrique Sub-saharienne, région dont sont originaires beaucoup de nos patients. Dans ce contexte et vu les données disponibles dans la littérature<sup>4,5</sup>, il semble prudent de proposer une vaccination quadrivalente (Nimenrix® ou Menvéo®) à nos patients greffés. Deux doses semblent nécessaires pour assurer la protection des patients avec une dose de rappel 3 ans plus tard. Les futures études concernant le Bexsero® doivent quant à elles être suivies attentivement et l'administration de ce vaccin peut être aujourd'hui discutée au cas par cas mais sera alors à charge du patient.

## *Vaccination contre la grippe saisonnière*

Comme déjà mentionné, la vaccination contre la grippe saisonnière revêt une importance capitale chez les patients immunodéprimés. En Belgique, il est recommandé de vacciner chaque année les enfants âgés de 6 mois à 18 ans atteints de pathologies chroniques au vu du risque majoré d'évolution péjorative de l'infection elle-même ou de ses complications bactériennes<sup>7</sup>. A cela s'ajoutera la vaccination du personnel soignant qui est une mesure additionnelle cruciale afin d'optimiser la protection des patients et d'endiguer la propagation de l'épidémie en milieu hospitalier.

Le virus influenza est particulièrement virulent et bien adapté à résister à l'immunité de son hôte humain, notamment grâce à un taux élevé de mutations de ses protéines de surface (drift antigénique). Même si une immunité résiduelle partielle subsiste chez les individus en raison de réaction croisée avec les souches virales ayant circulé les années antérieures<sup>44</sup>, la vaccination pour être efficace doit être répétée chaque année et les vaccins continuellement adaptés pour faire face aux modifications des antigènes viraux.

**Trois types de vaccins** sont actuellement disponibles sur le marché européen pour faire face à l'épidémie annuelle de grippe :

- 2 vaccins protéiques inactivés, l'un trivalent (contenant classiquement 2 souches influenza de type A H1N1 et H3N2, et 1 souche influenza de type B) et l'autre quadrivalent (nouveau vaccin contenant en plus une deuxième souche *influenza B*, approuvé à partir de 3 ans par le CSS depuis 2015)<sup>45</sup>. Ces vaccins ne contenant pas de virus vivant ne présentent donc aucun risque de "grippe" vaccinale chez les patients immunodéprimés ;
- 1 vaccin vivant atténué (*Live attenuated influenza vaccine*, LAIV) quadrivalent également dont le principal avantage réside dans son mode d'administration par voie intranasale. Ce vaccin, encore très peu utilisé en Belgique actuellement, permet donc d'épargner une injection intramusculaire annuelle et de stimuler l'immunité mucosale au site directement infecté. Si les données d'efficacité de ce vaccin sous sa forme trivalente étaient fort convaincantes lors des saisons antérieures particulièrement chez les jeunes enfants, l'efficacité de la formulation quadrivalente pour les saisons 2014-2015 et 2015-2016 s'est avérée bien plus faible qu'attendue, et ce pour des raisons qui restent encore à déterminer<sup>46,47</sup>. Quoi qu'il en soit, ce vaccin étant un vaccin vivant basé sur une réplication virale au site d'administration est actuellement contre-indiqué chez les patients receveurs de moelle osseuse allogénique. Il est aussi contre-indiqué pour l'ensemble de leur entourage familial, au vu d'une excrétion virale persistant plusieurs jours après l'administration du vaccin et d'un risque bien que très limité de transmission du virus vaccinal de personne à personne (taux documenté de cas secondaires = 0,001 %) <sup>48</sup>. A noter cependant qu'aucun cas de grippe vaccinale transmise à un patient immunocompromis n'a été rapporté à ce jour<sup>4,5</sup>.

**Deux injections de vaccins** sont nécessaires à un mois minimum d'intervalle en cas de première immunisation contre l'influenza après la greffe chez tout patient receveur<sup>49</sup>. La vaccination sera ensuite répétée annuellement en tenant compte de l'âge de l'enfant pour le choix du vaccin, suivant les **recommandations** ci-dessous :

#### Première année de vaccination anti-grippe après la greffe :

Enfant de 6 mois à 3 ans : 2 doses entières (0,25 ml) de vaccin trivalent à 1 mois d'intervalle (Influvac<sup>®</sup> ou Vaxigrip<sup>®</sup>).

Enfant de > 3 ans : 2 doses entières (0,5 ml) de vaccin quadrivalent (alpha-tetra<sup>®</sup>) à 1 mois d'intervalle.

#### Années suivantes :

Enfant de < 3 ans : 1 dose entière de vaccin trivalent (Influvac<sup>®</sup> ou Vaxigrip<sup>®</sup>)

Enfant de ≥ 3 ans : 1 dose entière de vaccin quadrivalent (alpha-tetra<sup>®</sup>)

La raison de garder le vaccin trivalent comme recommandation principale chez les plus jeunes enfants

n'est autre qu'un manque de données de sécurité d'administration du quadrivalent dans cette population. Néanmoins, il est à supposer que celles-ci deviendront disponibles dans un avenir proche, simplifiant alors les recommandations de vaccination anti-grippe ci-dessus.

#### *Vaccin hexavalent*

En l'absence des critères de contre-indication listés *supra*, une primo-vaccination à l'aide de 3 injections répétées d'un vaccin combiné contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche et la poliomyélite doit être effectuée à partir de 6 mois post-greffe. Des doses plus élevées d'antigènes coqueluche et diphtérie s'étant avérées nécessaires pour éliciter une réponse immunogène suffisante chez les patients greffés et ce sans observer plus d'effets secondaires<sup>16</sup>, c'est une dose pédiatrique plus concentrée en les 4 composantes antigéniques du vaccin qui est recommandée pour la primovaccination quel que soit l'âge du patient<sup>4,5,8</sup>. Plusieurs formulations sont disponibles consistant soit en un vaccin hexavalent (Infanrix hexa<sup>®</sup> et Hexion<sup>®</sup> offrant en plus une protection contre les infections à *Haemophilus influenzae b* et l'HBV), soit en un vaccin tétravalent (Tetravac<sup>®</sup>). En guise de vaccination de rappel, le Boostrix<sup>®</sup> Trivalent, vaccin tétravalent destiné aux adultes et contenant des doses plus faibles des différents composants pourra être utilisé chez les grands enfants (≥ 7 ans) et les adolescents.

Vu la protection conjointe contre l'HBV, c'est le vaccin hexavalent qui est généralement préféré pour la primo-vaccination chez le patient greffé enfant ou adolescent. Toutefois, la littérature médicale ne dispose pas de données d'efficacité concernant la vaccination anti-HBV dans cette population particulière, et il n'est pas à ce jour clairement établi dans quelle mesure des vaccins contenant de plus hautes doses d'antigènes, comme ceux administrés chez les patients dialysés, pourraient s'avérer bénéfiques. Il est donc prudent d'évaluer après la dernière dose de rappel la présence d'une séroconversion suffisante (taux d'anticorps minimum protecteurs) et en son absence de proposer alors une vaccination par une formulation doublement dosée<sup>50</sup>. Attention, les patients ayant présenté un contact ancien, mais résolu, avec le virus HBV (présence d'anticorps HbC avec antigène HbS négatif) doivent également être revaccinés. Vu le risque de réactivation du virus HBV dans un contexte d'immunosuppression sévère<sup>51</sup>, certains auteurs recommandent également de leur administrer directement après le conditionnement des immunoglobulines anti-HBV spécifiques ainsi que de la lamivudine, de même que chez les patients négatifs recevant un greffon de donneur positif<sup>8,52</sup>.

#### *Vaccins vivants*

Comme explicité plus haut, bien que les vaccins appartenant à cette catégorie comportent des souches virales fortement atténuées en termes de pathogénicité, leur administration comporte un risque de pathologie vaccinale d'autant plus important que l'immunité du

patient est affaibli. Pour cette raison, un délai doit être respecté avant de les prescrire chez les patients receveurs de moelle osseuse (voir *supra* : minimum 2 ans post-greffe et 1 an post-traitement immunosuppresseur). Par ailleurs, les IVIG pouvant interférer avec la réplication virale et donc avec l'efficacité vaccinale (en particulier pour la rougeole et la varicelle), leur administration doit être aussi éloignée que possible de l'administration d'IVIG (8 mois d'écart idéalement)<sup>4,5,53</sup>.

Si un risque significatif en cas d'infection par les souches sauvages justifie l'administration des vaccins contre la rougeole et la varicelle (incidence et morbidité élevées de ces infections), d'autres vaccins non essentiels peuvent être évités comme les vaccins contre le rotavirus, le vaccin poliovirus oral (OPV), le vaccin Bacille de Calmette et Guérin (BCG) et le vaccin anti-grippe intranasal pour lequel de très bonnes alternatives existent (voir *supra*).

Aussi bien le vaccin trivalent rougeole-rubéole-oreillons que le vaccin monovalent varicelle doivent être administrés selon un schéma à 2 doses (à minimum 6 semaines d'intervalle) afin d'augmenter l'efficacité et de diminuer le risque de " *breakthrough infections* "<sup>54,55</sup>. L'efficacité de 2 doses de ROR chez les enfants immunocompétents est de 97 % contre la rougeole, 90 % contre la rubéole et de 88 % contre les oreillons et s'est montrée sûre et immunogène chez les patients 2 ans après la greffe<sup>53</sup>. L'efficacité du vaccin varicelle selon un schéma à 2 doses est estimée à plus de 95 % dans la population générale<sup>46</sup> et s'est montrée sûre et immunogène lorsqu'il est administré plus de 2 ans après la greffe de moelle chez des sujets sans traitement immunosuppresseur ni GVHc<sup>56,57</sup>. Les enfants pour lesquels un antécédent de varicelle pré-greffe a pu être confirmé par une sérologie et ceux précédemment vaccinés ne doivent pas être revaccinés (voir *supra*)<sup>5</sup>. Il en va de même pour des sujets ayant présenté la rougeole qui ont une sérologie positive post-greffe<sup>5</sup>.

Nous ne disposons pas de données concernant la réactogénicité et l'immunogénicité du vaccin tétravalent rougeole, rubéole, oreillons et varicelle (MMRV) chez les sujets greffés. La recommandation actuelle est dès lors de les administrer séparément. Ces 2 vaccins peuvent être injectés soit le même jour, soit à un mois d'intervalle<sup>9</sup>.

Il existe un vaccin vivant atténué contre le zona (Zostavax®). Ce vaccin contient la même souche virale que le vaccin varicelle, mais se différencie de ce dernier par une plus haute concentration du virus destinée à être immunogène chez les personnes âgées afin de stimuler l'immunité préexistante anti-VZV (phénomène d'immuno-sénescence). Dans une étude de cohorte récente au Japon, un autre vaccin vivant atténué équivalent en termes de concentration virale au Zostavax® s'est révélé sûr et immunogène chez des sujets pédiatriques en post-greffe, indépendamment du statut sérologique VZV antérieure<sup>58</sup>. Cette étude

suggérait une diminution des cas de zona (et pas de varicelle) à moyen terme (5 ans) chez les patients vaccinés. Cependant le nombre de cas était faible et le design de l'étude non randomisé. Ce vaccin ne fait à ce jour pas partie des recommandations officielles chez les patients pédiatriques. Aucune information concernant la réactogénicité et l'immunogénicité du vaccin adjuvanté contre le zona à sous unité recombinante (Shingrix®) n'est disponible à ce jour chez les sujets greffés. Enfin, des données sous-tendent actuellement l'efficacité du vaccin contre la varicelle administré à 2 ans post-greffe contre l'apparition de zona au long-terme tant chez l'adulte que l'enfant greffé, permettant ainsi un arrêt de la prophylaxie par aciclovir juste avant la vaccination<sup>59</sup>.

Enfin, concernant le vaccin contre la fièvre jaune (Stamariil®), autre vaccin vivant atténué obligatoire dans certaines régions du monde, celui-ci ne pourra être administré qu'après les 2 premières années post-greffe. Chez les enfants de plus de 1 an, une dose avec un rappel 10 ans après peut être administrée, et ce à au moins un mois de distance de l'injection d'un autre vaccin vivant atténué. Néanmoins, cette recommandation n'est pas reprise dans le schéma vaccinal de base et ne concerne qu'un nombre très limité de cas compte tenu du fait que peu d'enfants greffés dans notre pays retournent vivre en zone endémique récemment après leur greffe de moelle osseuse au vu des besoins médicaux et des nombreuses contraintes que leur impose leur maladie même après la greffe.

#### *Vaccin anti-papillomavirus humains (HPV)*

La vaccination anti-HPV revêt tout son sens chez les patients greffés, non seulement pour la protection à long terme contre les cancers génitaux, mais aussi à plus court terme contre les infections muco-cutanées verruqueuses étendues auxquelles ces patients sont particulièrement sensibles dans les années post-greffe. En effet, une prévalence plus importante de lésions verruqueuses muco-cutanées ainsi que de dysplasies précancéreuses, voire même de cancers génitaux secondaires, à l'infection par HPV est notée chez les patients greffés<sup>60</sup>. Ceci touche particulièrement les patients pour lesquels la greffe était justifiée par certains déficits immunitaires congénitaux (anomalies de réparation de l'ADN par exemple) ou par des syndromes prédisposant aux cancers muco-cutanés, ceux présentant des GVHc et ceux ayant eu une irradiation corporelle totale dans le conditionnement pré-greffe.

Actuellement 3 vaccins anti-papillomavirus sont disponibles en Belgique, différant les uns des autres par le nombre de sérotypes d'HPV couverts (bi-, quadri- ou nona-valents). Le vaccin 9-valent récemment développé a le potentiel de prévenir 90 % des cancers génitaux (cervicaux, vulvaires, vaginaux et anaux) et offre aussi l'avantage de protéger contre les verrues génitales<sup>61,62</sup>. Le vaccin bivalent (Cervarix®), actuellement proposé en Belgique dans le schéma classique et remboursé, protège lui contre les sérotypes



responsables de 70 % des cancers cervicaux uniquement et ne contient pas d'antigènes des HPV types 6 et 11, principaux responsables (> 90 %) des verrues génitales<sup>60,62</sup>. Ceux-ci sont par contre couverts par le vaccin quadrivalent (Gardasil®). Pour ces raisons, et à l'instar des recommandations de l'Advisory Committee on Immunization Practices<sup>6,63</sup>, nous recommandons ici une vaccination soit par le vaccin quadrivalent soit par le nonavalent. Ce vaccin sera administré chez les patients à partir de l'âge de 9 ans. Bien que des schémas à 2 doses soient maintenant validés chez les personnes immunocompétentes<sup>64</sup>, 3 doses à 0, 2<sup>1</sup> et 6 mois d'intervalle doivent être administrées chez les patients immuno-compromis et ce quel que soit le type de vaccin choisi.

#### *Vaccination anti-hépatite A*

A ne pas oublier si un patient âgé de plus de 1 an retourne vivre ou voyage fréquemment en zones endémiques (Afrique, etc.). Bien qu'il n'existe pas de données précises sur l'immunogénicité du vaccin contre le virus de l'hépatite A (HAV) en post-greffe, 2 doses à 6 mois d'intervalle sont considérées suffisantes pour assurer une bonne protection dans cette population.

#### **Faut-il vérifier la réponse vaccinale ?**

Il n'existe pas de recommandations précises sur la nécessité ou non de vérifier l'immunogénicité obtenue après vaccination chez les patients greffés. Toutefois, certains conseillent de s'assurer de l'obtention d'une séroconversion suffisante particulièrement dans le cas de certains vaccins dont l'efficacité démontre une grande variabilité individuelle (exemple : vaccin anti-HBV avec possibilité d'administrer une formulation contenant une dose antigénique double le cas échéant) ou dont l'immunogénicité est facilement évaluable (exemple : HAV, HBV, ROR) ou enfin chez des patients ayant une GVHc susceptible d'interférer avec l'efficacité vaccinale au moment de la vaccination<sup>8</sup>.

Par ailleurs, pour certains vaccins, la présence d'une séroconversion " suffisante " reste difficile à définir puisque le seuil de concentration sérique d'anticorps nécessaire pour garantir une protection à court et moyen terme n'est pas connu (exemple : vaccin coqueluche ou certains sérotypes de pneumocoque). Enfin, la présence d'anticorps préalables à la vaccination (originaires de l'hôte lui-même<sup>11</sup> ou résidus du traitement par immunoglobulines) peut compliquer l'interprétation des résultats. On considère généralement une augmentation du titre d'anticorps spécifiques équivalente à 4 fois la concentration antérieure comme étant le *témoin minimum* d'une séroconversion efficace. Néanmoins cette règle n'est pas universelle, rendant cette procédure difficilement réalisable en pratique. Dans le cas où l'obtention d'une séroconversion vaudra néanmoins être démontrée, il sera conseillé de réaliser une sérologie juste avant la

vaccination et après 4 semaines minimum. Enfin, il ne faut pas oublier de vérifier la persistance des anticorps à long terme et de donner les doses de rappel comme recommandé dans le tableau.

#### **Comment vacciner l'entourage ?**

Il est primordial de penser à vacciner la famille du patient receveur d'une greffe de moelle, et ce le plus tôt possible une fois le processus de greffe entamé. Cette vaccination de l'entourage confèrera une protection partielle à l'hôte immunodéprimé, diminuant significativement son exposition aux agents infectieux, et ce surtout dans les mois critiques suivant la greffe durant lesquels le patient est pratiquement dépourvu de défenses.

L'immunité de cohorte conférée par la vaccination de l'entourage jouera un rôle fondamental par exemple lors des épidémies hivernales de grippe. Une crainte fréquente chez les soignants prescrivant les consignes de vaccination à la famille est la possibilité d'une infection iatrogène chez leur patient greffé suite à l'administration d'un vaccin vivant atténué à un membre de sa famille devenant excréteur de virus vaccinal.

Si cette question sur un plan théorique mérite sans conteste d'être soulevée, les données dans la littérature semblent témoigner d'un risque de transmission extrêmement modéré et ne font état d'aucune maladie secondaire documentée. Seule fait exception le vaccin intranasal LAIV contre la grippe saisonnière pour lequel un cas de transmission du virus vaccinal a été documenté et une excrétion nasale virale prolongée pendant plusieurs jours a été reconnue<sup>48,65</sup>. Ce vaccin n'est donc pas recommandé dans ce contexte. Pour le reste, il est considéré actuellement comme prudent et indiqué de vacciner les membres de la famille dont l'âge l'impose par les différents vaccins vivants ROR, VZV, ZOS et rotavirus<sup>5</sup>. Par ailleurs, le risque infectieux pour le patient greffé que représenterait une infection d'un membre de l'entourage par les souches sauvages de ces différents virus surpasserait de loin celui d'une éventuelle infection secondaire par une souche atténuée vaccinale. Certaines mesures de précautions évidentes sont cependant à prendre par le patient comme par exemple ne pas changer les langes d'un nourrisson ayant reçu le vaccin rotavirus (selon l'âge, ...) dans le mois précédent, ou ne pas toucher les vésicules cutanées en cas d'éruption suivant le vaccin VZV ou ZOS<sup>66</sup>. Afin de minimiser le risque d'infection sauvage lors du retour à domicile, il sera judicieux de vacciner une fratrie en jeune âge par exemple contre la varicelle dès le début de l'hospitalisation de l'enfant malade alors isolé. En cas de voyage, la vaccination de l'entourage par le vaccin contre la fièvre jaune ou contre la fièvre typhoïde ne doit pas être déferée. Enfin le vaccin oral polio OPV n'est plus indiqué dans les pays industrialisés, et est aussi contre-indiqué ici.

**Tableau : Schéma de vaccination post-greffe de moelle osseuse.**

Vaccin	Nb de doses	Délais minimum post-greffe (mois)	Commentaires
<b>PCV13</b> (Prevenar13 <sup>®</sup> )	3 ou 4*	3, 4, 5 et 12*	- * le rappel peut être soit le PPV23, soit le PCV13 si présence d'une GVHc avec PPV23 alors administré 8 semaines + tard.
<b>Grippe</b>	1x/an	4 à 6 selon début épidémie	- 2 injections la première année post-greffe à 1 mois d'intervalle. - vaccin quadri-valent alpha tetra <sup>®</sup> si > 3ans et trivalent Influvac <sup>®</sup> si ≤ 3ans
<b>Hexavalent DTPa+IPV+Hib+HBV</b> (Infanrix hexa <sup>®</sup> ou Hexion <sup>®</sup> )	3	6, 8 et 12 <sup>§</sup>	- début vaccination à reporter si GVHc ou si traitement ID pas en diminution/arrêté - <sup>§</sup> dose de rappel si enfant de ≥ 7ans par vaccin adulte Boostrix <sup>®</sup> - vérifier le taux d'anticorps HBV et double-dose si patients négatifs
<b>Méningocoque</b> - Méningo C(Meningitec <sup>®</sup> )	2	6 et 8	- 2 doses à 2 mois d'intervalle minimum
- Méningo ACWY (Nimenrix <sup>®</sup> , Menveo <sup>®</sup> )	3	6, 9 et 36	- 2 doses à 3 mois d'intervalle minimum. Age minimum: 6 mois Nimenrix <sup>®</sup> ; 2 ans Menveo <sup>®</sup> . Dose rappel: 3 ans après.
- Méningo B(Bexsero <sup>®</sup> )	2	?	- 2 doses à 1 mois d'intervalle minimum. Schéma et dose rappel à déterminer
<b>Rougeole-rubéole-oreillons (RRO)</b> MMRvac <sup>®</sup> ou Priorix <sup>®</sup>	2	18-24 <sup>€</sup>	- <sup>€</sup> si pas de GVHc, plus de traitement ID depuis minimum 6 - 12 mois et pas d'IVIG depuis minimum 8 mois - 2 doses à 4-6 semaines d'intervalle minimum
<b>Varicelle</b> (Varilrix <sup>®</sup> ou Provarivac <sup>®</sup> )	2	18-24 <sup>€</sup>	- <sup>€</sup> idem RRO- uniquement chez patient séronégatif pré-greffe - 2 doses à 6 semaines d'intervalle minimum
<b>Vaccin anti-HPV</b> [vaccin quadri- (Gardasil <sup>®</sup> ) ou nona-valent (Gardasil-9 <sup>®</sup> )]	3	6 à 12	- à partir de 9 ans - dose à 0,2 et 6 mois d'intervalle minimum
<b>Hépatite A</b> (Havrix <sup>®</sup> )	2	6	- à partir de 1 an- si voyage en zone endémique

## CONCLUSION

Après revue des nombreuses études récentes et recommandations d'experts disponibles, il est clair que la vaccination chez les patients greffés de moelle osseuse, pourtant longtemps débattue, a démontré aujourd'hui son efficacité et devient un domaine incontournable dans la prise en charge de ces patients.

Considérant la dynamique écologique bactérienne, les nouveaux vaccins disponibles sur le marché, la littérature grandissante et les progrès constants faits en hémato-oncologie, cette mesure de prévention cruciale est soumise à de constantes adaptations afin d'en assurer l'efficacité, sans oublier les principes de base fondamentaux à respecter pour en garantir la sécurité. La vaccination de l'entourage occupe aussi une place importante et ne doit pas être oubliée.

Le tableau reprend donc nos dernières recommandations tenant compte de la littérature et adaptées à notre épidémiologie belge.

Conflits d'intérêt : Le Dr P. Lepage a été consultant pour GSK en 2015 et a participé à des Congrès pour Sanofi Pasteur MSD .

## BIBLIOGRAPHIE

1. Juric MK, Ghimire S, Ogonek J, Weissinger EM, Holler E, van Rood JJ *et al.* Milestones of Hematopoietic Stem Cell Transplantation - From First Human Studies to Current Developments. *Front Immunol.* 2016 Nov 9;7:1-16.
2. Passweg JR, Baldomero H, Peters C, Gaspar HB, Cesaro S, Dreger P *et al.* Hematopoietic SCT in Europe: data and trends in 2012 with special consideration of pediatric transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2014 Jun;49(6):744-50..
3. Sahin U, Toprak SK, Atilla PA, Atilla E, Demirer T. An overview of infectious complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Infect Chemother.* 2016;22(8):505-14.
4. Carpenter PA, Englund JA. How I vaccinate blood and marrow transplant recipients. *Blood.* 2016;127(23):2824-32.
5. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M *et al.* 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis.* 2014;58(3):309-18.
6. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J *et al.* Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant.*2009;15(10):1143-238.
7. Engelhard D, Mohty B, de la Camara R, Cordonnier C, Ljungman P. European guidelines for prevention and management of influenza in hematopoietic stem cell transplantation and leukemia patients: summary of ECIL-4 (2011), on behalf of ECIL, a joint venture of EBMT, EORTC, ICHS and ELN. *Transpl Infect Dis.* 2013;15(3):219-32.

8. Hilgendorf I, Freund M, Jilg W, Einsele H, Gea-Banacloche J, Greinix H *et al.* Vaccination of allogeneic haematopoietic stem cell transplant recipients: report from the international consensus conference on clinical practice in chronic GVHD. *Vaccine*. 2011;29(16):2825-33.
9. Conseil Supérieur de la santé. Vaccination d'enfants et d'adultes immunodéficients et malades chroniques. 2012. Fiche CSS No 8561. [www.css-hgr.be](http://www.css-hgr.be).
10. Ljungman P, Lewensohn-Fuchs I, Hammarström V, Aschan J, Brandt L, Bolme P *et al.* Long-term immunity to measles, mumps, and rubella after allogeneic bone marrow transplantation. *Blood*. 1994;84(2):657-63.
11. Wahren B, Gahrton G, Linde A, Ljungman P, Lönnqvist B, Ringdén O *et al.* Transfer and persistence of viral antibody-producing cells in bone marrow transplantation. *J Infect Dis*. 1984;150(3):358-65.
12. Hardy I, Gershon AA, Steinberg SP, LaRussa P. The incidence of zoster after immunization with live attenuated varicella vaccine. A study in children with leukemia. *Varicella Vaccine Collaborative Study Group*. *N Engl J Med*. 1991;325:1545-50.
13. Lum LG, Seigneuret MC, Storb R. The transfer of antigen-specific humoral immunity from marrow donors to marrow recipients. *J Clin Immunol*. 1986;6:389-96.
14. Witherspoon RP, Storb R, Ochs HD, Fluornoy N, Kopecky KJ, Sullivan KM *et al.* Recovery of antibody production in human allogeneic marrow graft recipients: influence of time posttransplantation, the presence or absence of chronic graft-versus-host disease, and antithymocyte globulin treatment. *Blood*. 1981;58(2):360-8.
15. Molrine DC, Guinan EC, Antin JH, Parsons SK, Weinstein HJ, Wheeler C *et al.* Donor immunization with Haemophilus influenzae type b (HIB)-conjugate vaccine in allogeneic bone marrow transplantation. *Blood*. 1996;87(7):3012-8.
16. Small TN, Zelenetz AD, Noy A, Rice RD, Trippett TM, Abrey L *et al.* Pertussis immunity and response to tetanus-reduced diphtheria-reduced pertussis vaccine (Tdap) after autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009;15(12):1538-42.
17. Avanzini MA, Carra AM, Maccario R, Zecca M, Pignatti P, Marconi M *et al.* Antibody response to pneumococcal vaccine in children receiving bone marrow transplantation. *J Clin Immunol*. 1995;15(3):137-44.
18. Moberley S, Holden J, Tatham DP, Andrews RM. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 1:CD000422.
19. Avetisyan G, Aschan J, Hassan M, Ljungman P. Evaluation of immune responses to seasonal influenza vaccination in healthy volunteers and in patients after stem cell transplantation. *Transplantation*. 2008; 86:257-63.
20. Haining WN, Evans JW, Seth NP, Callaway GD, Wucherpfennig KW, Nadler LM *et al.* Measuring T cell immunity to influenza vaccination in children after haemopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol*. 2004;127(3):322-5.
21. Cordonnier C, Labopin M, Chesnel V, Ribaud P, De La Camara R, Martino R *et al.* Randomized study of early versus late immunization with pneumococcal conjugate vaccine after allogeneic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis*. 2009;48(10):1392-401.
22. Cordonnier C, Ljungman P, Juergens C, Maertens J, Selleslag D, Sundaraiyer V *et al.* Immunogenicity, safety, and tolerability of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine followed by 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplant aged  $\geq 2$  years: an open-label study. *Clin Infect Dis*. 2015;61(3):313-23.
23. Engelhard D, Cordonnier C, Shaw PJ, Parkalli T, Guenther C, Martino R *et al.* Early and late invasive pneumococcal infection following stem cell transplantation: a European Bone Marrow Transplantation survey. *Br J Haematol*. 2002;117(2):444-50.
24. van Veen KE, Brouwer MC, van der Ende A, van de Beek D. Bacterial meningitis in hematopoietic stem cell transplant recipients: a population-based prospective study. *Marrow Transplant*. 2016;51(11):1490-5.
25. Ljungman P, Avetisyan G. Influenza vaccination in hematopoietic SCT recipients. *Bone Marrow Transplant*. 2008;42(10):637-41.
26. Machado CM, Cardoso MR, da Rocha IF, Boas LS, Dullely FL, Pannuti CS. The benefit of influenza vaccination after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2005;36(10):897-900.
27. Ljungman P, Ward KN, Crooks BN, Parker A, Martino R, Shaw PJ *et al.* Respiratory virus infections after stem cell transplantation: a prospective study from the Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2001;28(5):479-84.
28. Kroger AT, Sumaya CV, Pickering LK, Atkinson WL. Table 4: guidelines for administering antibody-containing products and vaccines. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6002a1.htm#Tab4>. Accessed April 17, 2016.
29. Recommendations of the Advisory Committee on immunization Practices (ACIP). General Recommendations on Immunization MMWR. Recommendations and Reports 2011;60 :1-61.
30. Black S, Shinefield H, Baxter R, Austrian R, Bracken L, Hansen J *et al.* Postlicensure surveillance for pneumococcal invasive disease after use of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in Northern California Kaiser Permanente. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23(6):485-9.
31. Grijalva CG, Nuorti JP, Arbogast PG, Martin SW, Edwards KM, Griffin MR. Decline in pneumonia admissions after routine childhood immunisation with pneumococcal conjugate vaccine in the USA: a time-series analysis. *Lancet*. 2007;369:1179-86.
32. Kaplan SL, Barson WJ, Lin PL, Stovall SH, Bradley JS, Tan TQ *et al.* Serotype 19A is the most common serotype causing invasive pneumococcal infections in children. *Pediatrics*. 2010;125(3):429-36.
33. Hanquet G, Kissling E, Fenoll A, George R, Lepoutre A, Lernout T *et al.* Pneumococcal serotypes in children in 4 European countries. *Emerg Infect Dis*. 2010;16(9):1428-39.
34. Angoulvant F, Levy C, Grimprel E, Varon E, Lorrot M, Biscardi S *et al.* Early impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on community-acquired pneumonia in children. *Clin Infect Dis*. 2014;58(7):918-24.
35. Kilpi T, Palmu AA, Puumalainen T, Nieminen H. Effectiveness of the 10-valent pneumococcal Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PhiD-CV10) against hospital-diagnosed pneumonia in infants (FINIP TRIAL) [abstract 134]. *Eur Soc Paediatr Infect Dis*. 2013.
36. Deceuninck G, De Wals P. Effectiveness of three pneumococcal conjugate vaccines to prevent invasive pneumococcal disease (IPD) in Quebec, Canada 2014 [Abstract ISPPD-0333]. *Pneumonia* 3:163.
37. Conseil Supérieur de la santé. Vaccination de l'enfant et de l'adolescent contre le pneumocoque: Vaccination d'enfants et d'adultes immunodéficients et malades chroniques. 2012. Fiche CSS No 8813. [www.css-hgr.be](http://www.css-hgr.be).
38. Committee On Infectious Diseases. Immunization for Streptococcus pneumoniae infections in high-risk children. *Pediatrics*. 2014;134(6):1230-3.

39. Dagan R, Juergens C, Trammel J, Patterson S, Greenberg D, Givon-Lavi N *et al.* Modeling pneumococcal nasopharyngeal acquisition as a function of anticapsular serum antibody concentrations after pneumococcal conjugate vaccine administration. *Vaccine*. 2016;34(36):4313-20.
40. Hausdorff WP, Bryant J, Paradiso PR, Siber GR. Which pneumococcal serogroups cause the most invasive disease? Implications for conjugate vaccine formulation and use. *Clin Infect Dis*. 2000; 30:100-21.
41. Use of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine among Adults Aged  $\geq 65$  Years: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP); *MMWR*. 2014;63:822-5.
42. Goldblatt D, Southern J, Andrews N, Ashton L, Burbidge P, Woodgate S *et al.* The immunogenicity of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine versus 23-valent polysaccharide vaccine in adults aged 50-80 years. *Clin Infect Dis*. 2009;49(9):1318-25.
43. Read RC, Baxter D, Chadwick DR, Faust SN, Finn A, Gordon SB *et al.* Effect of a quadrivalent meningococcal ACWY glycoconjugate or a serogroup B meningococcal vaccine on meningococcal carriage: an observer-blind, phase 3 randomised clinical trial. *Lancet*. 2014;384(9960):2123-31.
44. Reber AJ, Kim JH, Coleman LA, Spencer SM, Chung JR, Chen J *et al.* Seasonal Influenza Vaccination of Children Induces Humoral and Cell-Mediated Immunity Beyond the Current Season: Cross-reactivity With Past and Future Strains. *J Infect Dis*. 2016;214(10):1477-86.
45. Conseil Supérieur de la Santé. Vaccination contre la grippe saisonnière. Saison hivernale 2016-2017. 2016. CSS No 9367.
46. Zimmerman RK, Nowalk MP, Chung J, Jackson ML, Jackson LA, Petrie JG *et al.* 2014-2015 Influenza Vaccine Effectiveness in the United States by Vaccine Type. *Clin Infect Dis*. 2016;63(12):1564-73.
47. Committee on Infectious Diseases. Recommendations for prevention and control of influenza in children, 2016-2017. *Pediatrics* 2016;138(4):e20162527.
48. Kamboj M, Sepkowitz KA. Risk of transmission associated with live attenuated vaccines given to healthy persons caring for or residing with an immunocompromised patient. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007;28(6):702-7.
49. Gueller S, Allwinn R, Mousset S, Martin H, Wieters I, Herrmann E *et al.* Enhanced immune response after a second dose of an AS03-adjuvanted H1N1 influenza A vaccine in patients after hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011;17(10):1546-50.
50. Jaffe D, Papadopoulos EB, Young JW, O'reilly RJ, Prockop S, Kernan NA *et al.* Immunogenicity of recombinant hepatitis B vaccine (rHBV) in recipients of unrelated or related allogeneic hematopoietic cell (HC) transplants. *Blood*. 2006;108(7):2470-5.
51. Viganò M, Vener C, Lampertico P, Annaloro C, Pichoud C, Zoulim F *et al.* Risk of hepatitis B surface antigen seroreversion after allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2011;46(1):125-31.
52. Tavil B, Kuşkonmaz B, Kasem M, Demir H, Cetin M, Uçkan D. Hepatitis B immunoglobulin in combination with lamivudine for prevention of hepatitis B virus reactivation in children undergoing bone marrow transplantation. *Pediatr Transplant*. 2006;10:966-9.
53. Ljungman P, Fridell E, Lönnqvist B, Bolme P, Böttiger M, Gahrton G *et al.* Efficacy and safety of vaccination of marrow transplant recipients with a live attenuated measles, mumps, and rubella vaccine. *J Infect Dis*. 1989;159(4):610-5.
54. Shapiro ED, Vazquez M, Esposito D, Holabird N, Steinberg SP, Dziura J *et al.* Effectiveness of 2 doses of varicella vaccine in children. *J Infect Dis*. 2011;203(3):312-5.
55. Spoulou V, Giannaki M, Vounatsou M, Bakoula C, Grafakos S. Long-term immunity to measles, mumps and rubella after MMR vaccination among children with bone marrow transplants. *Bone Marrow Transplant*. 2004;33:187-90.
56. Croce E, Hatz C, Jonker EF, Visser LG, Jaeger VK, Bühler S. Safety of live vaccinations on immunosuppressive therapy in patients with immune-mediated inflammatory diseases, solid organ transplantation, or after bone-marrow transplantation—A systematic review of randomized trials, observational studies, and case reports. *Vaccine* 2017; 35:1216-1226.
57. Kussmaul SC1, Horn BN, Dvorak CC, Abramovitz L, Cowan MJ, Weintrub PS. Safety of the live, attenuated varicella vaccine in pediatric recipients of hematopoietic SCTs. *Bone Marrow Transplant*. 2010;45(11):1602-6.
58. Aoki T, Koh K, Kawano Y, Mori M, Arakawa Y, Kato M *et al.* Safety of live attenuated high-titer Varicella-Zoster Virus vaccine in pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016; 22:771-5.
59. Jamani K, MacDonald J, Lavoie M, *et al.* Zoster prophylaxis after allogeneic hematopoietic cell transplantation using acyclovir/valacyclovir followed by vaccination. *Blood Advances* 2016;1:152-7.
60. Klosky JL, Gamble HL, Spunt SL, Randolph ME, Green DM, Hudson MM. Human papillomavirus vaccination in survivors of childhood cancer. *Cancer*. 2009;115(24):5627-36.
61. Serrano B, de Sanjosé S, Tous S, Quiros B, Muñoz N, Bosch X *et al.* Human papillomavirus genotype attribution for HPVs 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 and 58 in female anogenital lesions. *Eur J Cancer*. 2015;51(13):1732-41.
62. Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, Boucharad C, Mao C, Mehlsen J *et al.* A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *N Engl J Med*. 2015;372(8):711-23.
63. Petrosky E, Bocchini JA Jr, Hariri S, Chesson H, Curtis CR, Saraiya M *et al.* Use of 9-valent human papillomavirus (HPV) vaccine: updated HPV vaccination recommendations of the advisory committee on immunization practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015;64(11):300-4.
64. Iversen OE, Miranda MJ, Ulied A, Soerdal T, Lazarus E, Chokephaibulkit K *et al.* Immunogenicity of the 9-Valent HPV Vaccine Using 2-Dose Regimens in Girls and Boys vs a 3-Dose Regimen in Women. *JAMA*. 2016;316(22):2411-2421.
65. Vesikari T, Karvonen A, Korhonen T, Edelman K, Vainionpää R, Salmi A *et al.* A randomized, double-blind study of the safety, transmissibility and phenotypic and genotypic stability of cold-adapted influenza virus vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25(7):590-5.
66. Marin M, Guris D, Chaves SS, Schmid S, Seward JF. Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2007;56:1-40.

**Correspondance et tirés à part :**

S. BLUMENTAL  
Hôpital Universitaire des Enfants Reine Fabiola (H.U.D.E.R.F.)  
Unité de Maladies infectieuses pédiatriques  
Avenue Jean Joseph Crocq, 15  
1020 Bruxelles  
E-mail: sophie.blumental@ulb.ac.be

Travail reçu le 10 février 2017 ; accepté dans sa version définitive le 26 avril 2017.